Über eine
Synthese von α- und γ-Oxychinolinen
aus Acidylderivaten des Orthoamidopropiophenon.

Kondensation von p-Bromphenylessigester mit Ameisensäureäthylester.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Emil Wohnlich, Dipl.-Ing.
approb. Nahrungsmittelchemiker u. Apotheker
aus Gondelsheim (Baden).

ACAD. LUGD. BAT

Würzburg.
C. J. Becker's Universitäts-Buchdruckerei.
1905.

Von der Fakultät angenommen am 9. November 1904.

Meinen lieben Eltern

in herzlicher Dankbarkeit

gewidmet.

Einleitung.

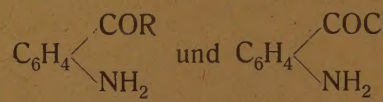
Als man vor Jahren damit anfing, die physiologischen Wirkungen chemischer Verbindungen näher zu studieren und synthetisch aufgebaute chemische Verbindungen an Stelle natürlich vorkommender in den Arzneischatz einzuführen, da hatte damals das allgemeine Interesse in dieser Hinsicht der Chinolingruppe sich zugewandt. Man hatte gefunden, dass vielen Verbindungen dieser Körperklasse antifebrile Eigenschaften in hohem Masse zukommen, und auch die Industrie hatte sich eine zeitlang der Herstellung solcher Verbindungen bemächtigt und Mittel wie das Kairin, Kairolin, Thallin etc. die teilweise auch in das deutsche Arzneibuch Aufnahme fanden, waren damals im allgemeinen Gebrauche.

Wenn nun auch alle diese Fiebermittel längst schon wieder von der Bildfläche verschwunden und teils durch andere ersetzt worden sind, so hat die Chinolingruppe in physiologisch-chemischer Hinsicht doch nichts von ihrer Bedeutung eingebüsst, ist es ja doch durch das Studium ihrer Spaltungsprodukte zur Tatsache geworden, dass mehrere, gerade der wichtigsten Klasse von Arzneikörpern, den Alkaloiden, angehörige Verbindungen, insbesondere die Alkaloide der Chinarinde, kompliziert zusammengesetzte Abkömmlinge des Chinolins sind.

Von diesem Gesichtspunkte aus mag es vielleicht nicht als unzweckmässig erscheinen, wenn die Kenntnis neuer

Chinolinderivate durch vorliegende Arbeit eine geringe Erweiterung erfährt.

Die meiner Arbeit zu Grunde liegende Synthese stammt von *R. Camps*[1]); sie besagt, dass gewisse Acidylderivate aromatischer Orthoamidoketone-, Aldehyde-, Ketonsäuren und Amidosäuren, oder formell ausgedrückt aromatischer Orthoamidoverbindungen von der allgemeinen Konstitution:



unter dem Einfluss von Natronlauge eine Anhydridbildung erfahren und durch Ringschluss in Chinolinverbindungen übergehen.

Der Verlauf der Reaktion ist dabei sowohl abhängig von R, das H,OH,COOH,C_6H_5 oder irgend ein aliphatisches Radikal CH_3,C_2H_5 etc. bedeuten kann, als auch von der Natur des mit der Aminogruppe verbundenen Säureradicales, und es ergeben sich hierbei folgende Regelmässigkeiten:

A. Sind Carbonyl- und Säurerest nach dem Typus $COCH_2R$ zusammengesetzt, so entstehen zu gleicher Zeit zwei Oxychinoline mit Hydroxyl in α und γ-Stellung.

B. Ist nur einer der beiden Reste, Carbonyl- oder Säurerest, nach dem Typus COR gebildet, so entsteht nur ein Oxychinolin mit Hydroxyl in α- oder γ-Stellung.

C. Besitzen Carbonyl- und Säurerest den Typus COR so kann eine zu Chinolinverbindungen führende Reaktion überhaupt nicht zustande kommen.

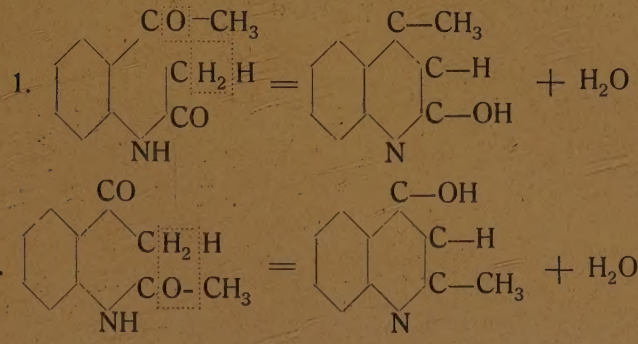
Von diesen Sätzen aus lässt sich die Art und Weise, wie die verschiedenen Verbindungsklassen, welche die Reaktion einzugehen vermögen, reagieren, leicht übersehen.

Orthoamidoketone können nach Typus A und B zusammengesetzt sein.

---

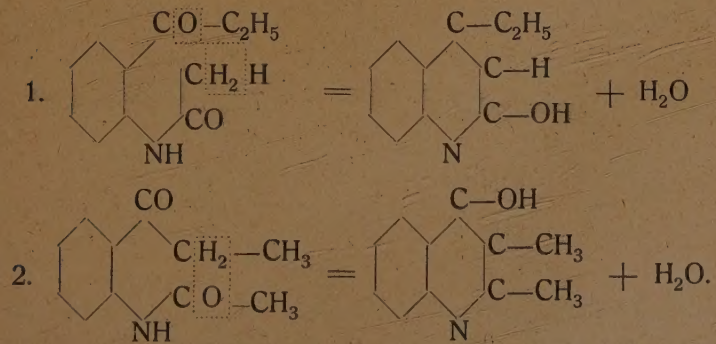
[1]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 32, 3228. Archiv d. Pharm. 237, 659—691; 239, 591.

Der einfachste Keton, das 0-Amidoacetophenon wird in seiner Acetylverbindung — Typus A — demnach in folgender Weise reagieren:

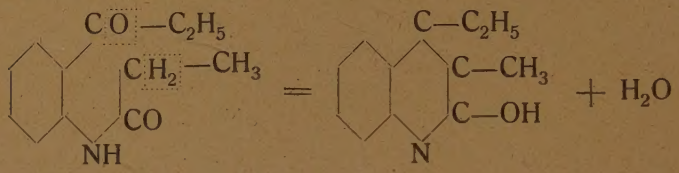


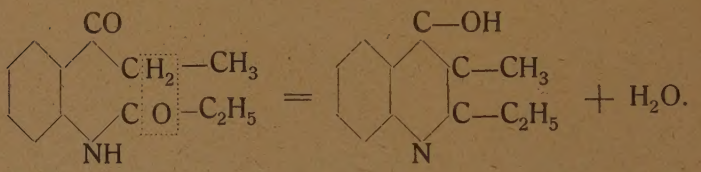
Im ersten Falle, wobei ein α-Oxychinolin entsteht, ist der Sauerstoff der Carbonylgruppe mit zwei Wasserstoffatomen des Säurerestes, im zweiten Falle, wobei ein γ-Oxychinolin sich bildet, ist der Sauerstoff des Säurerestes mit zwei Wasserstoffatomen der Carbonylgruppe als Wasser ausgetreten. Die beiden Verbindungen, das α-Oxy-γ-Methylchinolin und das γ-Oxy- α-Methylchinolin entstehen nebeneinander.

Wenn in gleicher Weise 0-Acetylamidopropiophenon reagiert, so muss sich dabei ein α-Oxy- γ-Äthyl- und ein γ-Oxy- α-β-Dimethylchinolin bilden.

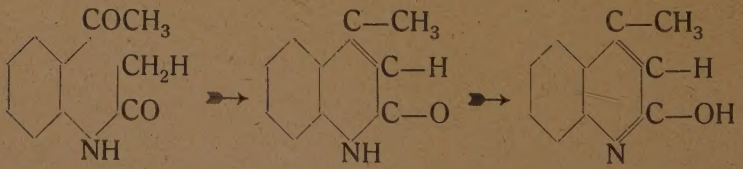


und bei Verwendung eines anderen Säurerestes werden wiederum anders alkylierte Oxychinoline entstehen, so z. B. aus o-Propionylamidopropiophenon das α-Oxy-β-Methyl-γ-Äthylchinolin und das γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin:

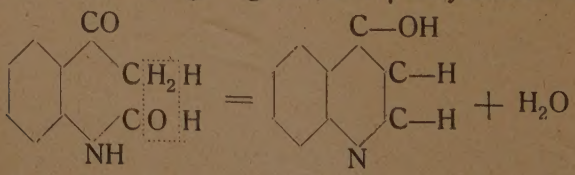
1. 

2. 

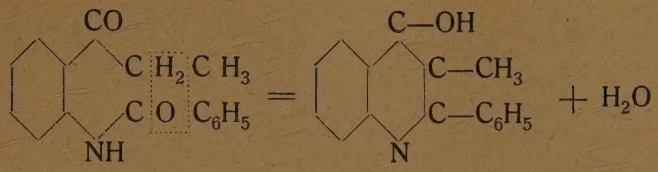
In allen diesen und auch in den folgenden ähnlichen Fällen hat man zunächst eine Pseudoform als Zwischenprodukt anzunehmen, die sich in das entsprechende Oxychinolin umlagert:



Amidoketone vom Typus B, die also nur ein Oxychinolin zu bilden vermögen, sind beispielsweise das Formylamidoacetophenon (R ist hier = H), bei dessen Kondensation, wie *Camps* gezeigt hat, das γ-Oxychinolin entsteht:

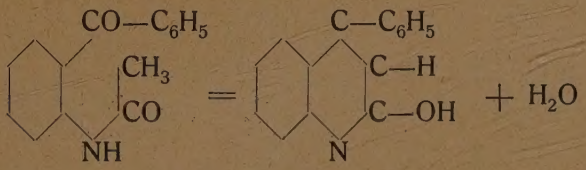


oder das Benzoylamidopropiophenon (R = C_6H_5), das sich nur zu α-Phenyl- β-Methyl- γ-Oxychinolin umlagern kann:

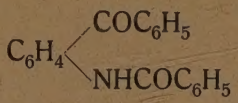


im ersteren Falle ist der Säurerest gewissermassen zu kurz, um die Entstehung eines zweiten Oxychinolines zu ermöglichen, im letzteren steht die Phenylgruppe, der H zur Wasserbildung nicht entnommen werden kann, hindernd im Wege; die Reaktion ist also gezwungen, einen bestimmten Weg zu gehen, und das macht sich dann oft dadurch geltend, dass die Ausbeuten in solchen Fällen bedeutend sinken.

Aus demselben Grunde kann aus Acetylamidobenzophenon bei dem die Carbonylgruppe dem Typus COR entspricht, nur ein α-Oxy- γ-Phenylchinolin entstehen:



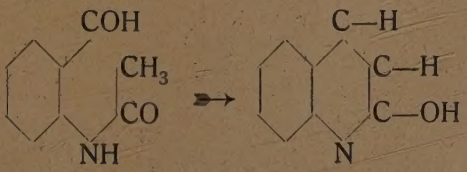
während Benzoylamidobenzophenon



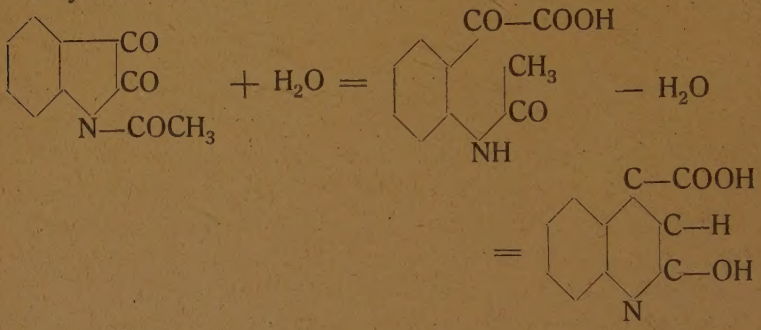
einer Chinolinkondensation überhaupt nicht fähig ist, da es dem Typus C entspricht.

Bei Anwendung der Synthese auf:

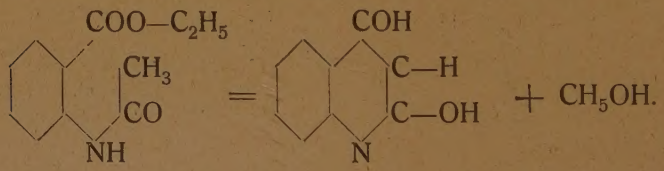
Ortho-Amidoaldehyde erhielt *Camps* aus Acetylamidobenzaldehyd das α-Oxychinolin:



bei Anwendung auf: Amidoketonsäuren aus Acetylisatin unter vorhergehender Aufspaltung zu Acetylisatinsäure die -Oxycinchoninsäure:



und bei Anwendung auf Amidosäuren schliesslich aus Acetylamidobenzoesäure das α-γ-Dioxychinolin:



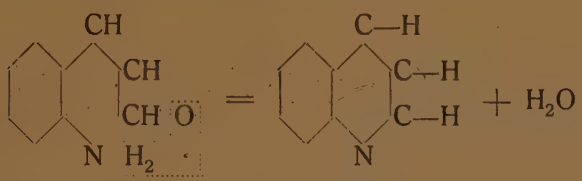
Nachdem im vorhergehenden die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Körperklassen in Verbindung mit einem Fettsäurerest gezeigt wurde, mögen nun noch die Fälle Erwähnung finden, bei welchen die Aminogruppe mit Ketonsäuren resp. einer zweibasischen Säure — Malonsäure — verbunden ist.

Während die Amide der Fettsäuren leicht mittelst ihrer Anhydride zu erreichen sind; gelingt es dagegen nur selten die analogen Anilidverbindungen dieser Säuren zu isolieren, welche Reaktion infolge Nichtexistenzfähigkeit ihrer Chloride resp. Anhydride, mittelst deren Ester ausgeführt werden muss. Es wäre anzunehmen, dass hier ebenfalls zuerst ein Anilid entstünde und dass dieses bei der Kondensation mit Natronlauge dann auch eine Spaltung in α- und γ-Oxychinoline erführe, es hat sich jedoch ergeben, dass solche Anilide nicht

nur in der Regel nicht entstehen, dass vielmehr stets gleichzeitig die sehr bewegliche Methylengruppe dieser Säuren an der Reaktion teilnimmt und nur zu einer Art in α-Stellung oxysubstituierten Chinolinen führt. Im praktischen Teil wird noch näher auf diese Verhältnisse eingegangen werden.

Im folgenden will ich nun die bereits schon bekannten Oxychinolinsynthesen, soweit sie mit der Camps'schen Synthese in einiger Beziehung stehen, kurz erwähnen und einem Vergleiche mit derselben unterziehen.

Nach *Baeyer* und *Drewsen*[1]) entsteht aus Orthoamidozimmtaldehyd unter Wasseraustritt Chinolin:



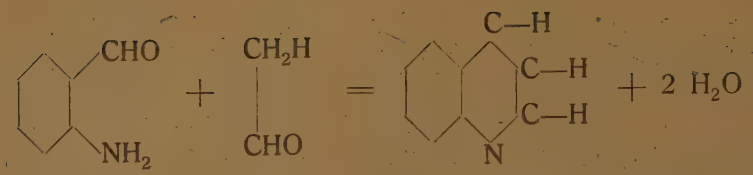
und aus o-Amidozimmtsäure in derselben Weise Carbostyril.

Eine Ähnlichkeit mit der Camps'schen Synthese ist also insofern vorhanden, als der Anschluss an den Benzolkern durch zwei orthoständige Seitenketten bereits vollzogen ist und die Ringbildung in ähnlicher Weise stattfindet; jedoch ist die Konstitution der beiden Seitenketten eine ganz verschiedene und während bei der einen Synthese immer die H Atome der Amingruppe zur Wasserbildung verwendet werden, tritt bei der anderen der Wasserstoff bald aus dem Carbonyl- bald aus dem Säurerest aus.

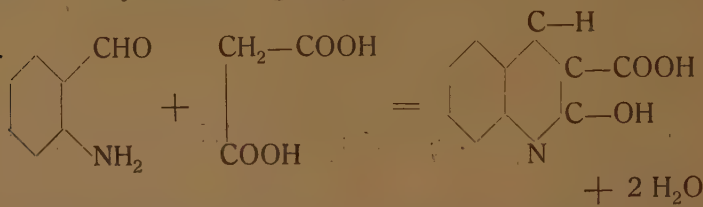
Friedländer[2]) kondensiert mittelst Natronlauge aromatische o-Amidoaldehyde mit Aldehyden und Ketonen, oder überhaupt mit Körpern, welche die Gruppe $—CH_2—CO—$ enthalten; im allgemeinen werden dabei nur Chinoline gebildet:

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16, 2207.
[2]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 15, 2574; 16, 1833; 25, 1752.

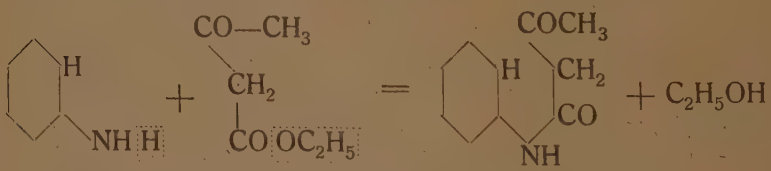


jedoch kann man bei Verwendung von z. B. Malonsäure auch zu Oxychinolinen gelangen:

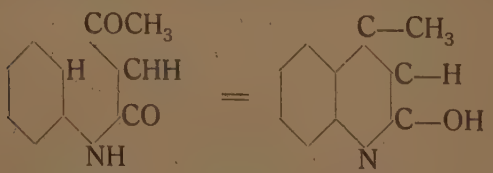


Eine Ähnlichkeit mit der unsrigen Synthese ist auch vorhanden, indem der Benzolring zwei orthoständige Seitenketten besitzt, doch erfolgt der Ringschluss nicht an einer, sondern an zwei Stellen, wobei beide Seitenketten zur Wasserbildung herangezogen werden.

Nach *Knorr*[1]) bildet sich beim Erhitzen von Acetessigester mit Anilin im geschlossenen Rohre auf 150° C. ein Anilid, indem die Carboxylgruppe unter Abspaltung von Alkohol substituiert wird:



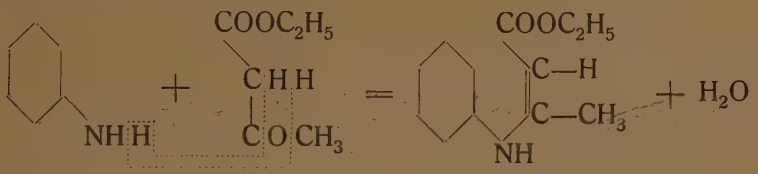
durch kalte konzentrierte H_2SO_4 wird dem Anilid ein Molekul Wasser entzogen und es entsteht α-Oxy-γ-Methylchinolin:



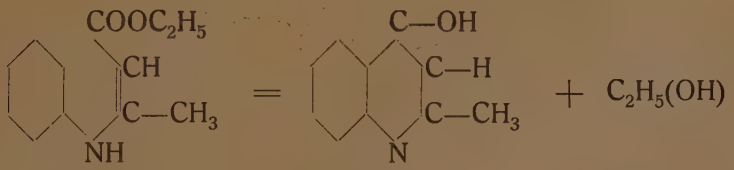
[1]) Annal. d. Chemie 236, 70.

Bei Verwendung substituierter Acetessigester, oder Homologen des Anilins erhält man auf dieselbe Weise substituierte Chinolinderivate und zwar immer in γ- oder in γ- und β-Stellung alkylsubstituierte α-Oxychinoline, so beispielsweise aus Methylacetessigsäureanilid das α-Oxy-β-γ-Dimethylchinolin.

Konrad und *Limpach*[1]) fanden, dass wenn man Anilin und Acetessigester anstatt auf 150° C. zu erhitzen, bei gewöhnlicher Temperatur stehen lässt, oder höchstens auf dem Wasserbade erwärmt, die Reaktion in wesentlich anderem Sinne verläuft, indem alsdann die Ketongruppe in Reaktion tritt und unter Abspaltung von Wasser β-Phenylamidocrotonsäureester entsteht:



welcher seinerseits beim Erhitzen auf 230—60° Alkohol abgibt und in α-Methyl-γ-Oxychinolin übergeht:



Diese beiden Synthesen von *Knorr* und *Konrad* und *Limpach* sind nun wesentlich von der unsrigen dadurch unterschieden, dass nur eine Seitenkette im Benzolkern, die NH_2 gruppe vorhanden ist und dass zum Ringschluss ein Wasserstoffatom aus dem Kerne mitwirken muss.

---

[1]) Bericht d. deutsch. ch. Ges. 20, 945, 1397; 21, 523, 1655; 24, 2990.

Bei der Synthese nach *Camps* ist die Verbindung mit der zum Ringschlusse ungeeignetsten Stelle, dem Benzolkerne, schon vollzogen und haben hernach nur noch die Atome der beweglichen Carbonyl- resp. Carboxylgruppe zu reagieren. Dadurch also, dass der Reaktion gewissermassen schon auf halbem Wege entgegengekommen ist, erklärt sich auch, dass der Ringschluss viel leichter stattfindet, als bei den anderen Synthesen und auch die Ausbeuten bedeutend besser, oft quantitativ sind.

Ich habe mir die Aufgabe gestellt, die Gesetzmässigkeiten der Camps'schen Synthese an dem noch unbekannten o-Amidopropiophenon zu prüfen und habe in dem folgenden experimentellen Teile nachstehende Einteilung gewählt:

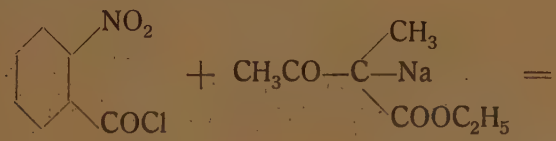
A. Darstellung des Ausgangsproduktes, Orthoamidopropiophenon.
B. Einführung von Säureresten der Fettsäurereihe in das o-Amidopropiophenon.
C. Kondensation der Fettsäurederivate des o-Amidopropiophenons zu Oxychinolinen.
D. Reduktion der Oxychinolinverbindungen zu den Stammbasen und Nachweis der Stellung der Substituenten.
E. Einwirkung von o-Amidopropiophenon auf Ketonsäureester und Malonsäureester.
F. Einwirkung von o-Amidopropiophenon auf Benzoesäureanhydrid.

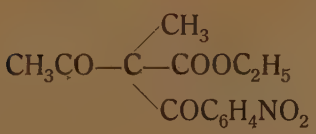
Experimenteller Teil.

A. Darstellung des Orthoamidopropiophenons.

Zur Darstellung des bis jetzt noch unbekannten o-Amidopropiophenons wurde die von *Gevekoht*[1]) angegebene Vorschrift für Ortho- und Para-Nitroacetophenon benutzt, welche darauf beruht, dass man o-Nitrobenzoylacetessigester nach der Ketonspaltung verseift.

Bei Einwirkung von o-Nitrobenzoylchlorid auf Natriummethylacetessigester bildet sich in quantitativer Ausbeute o-Nitrobenzoylmethylacetessigester:





Wie *Gevekoht* festgestellt hat, sind diese Verbindungen gegenüber Alkalien unbeständig und er lässt deshalb die Verseifung anstatt mit Kalilauge, womit man eigentlich der Ketonspaltung gemäss verseifen sollte, mit mässig konzentrierter H_2SO_4 ausführen. Die Produkte, die er hierbei aus o-Nitrobenzoylacetessigester erhalten hatte, sind: o-Nitro-

[1]) Ann. d. Ch. 221, 315.

acetophenon, o-Nitrobenzoylaceton und ein leicht flüchtiges Öl, das er nicht näher untersucht hat. Wie nun durch meine Versuche festgestellt worden ist, verläuft die Verseifung des o-Nitrobenzoylmethylacetessigesters mit H_2SO_4 (1+2) teils im Sinne der Säurespaltung, teils im Sinne der Ketonspaltung und sind die wesentlichen Produkte derselben: o-Nitropropiophenon in 40—50% Ausbeute, o-Nitrobenzoesäure in grossen Quantitäten und Methylaceton isoliert worden, letzteres in einem Öle, welches bei der Verseifung zum grössten Teile flüchtig war und durch einen zweiten Kühler aufgefangen werden musste.

Der Reaktionsverlauf lässt sich also durch folgende Gleichungen ausdrücken:

1. $CH_3—CO—C\begin{matrix}CH_3\\COOC_2H_5\\CO—C_6H_4NO_2\end{matrix} + H_2O = \begin{matrix}CH_3\\|\\CH_2—COO_6H_4NO_2\end{matrix}$
$+ CO_2 + CH_5OH + CH_3COOH_2$

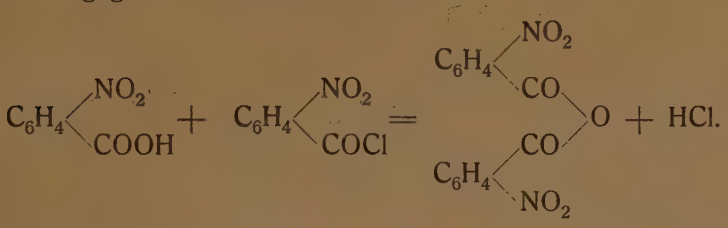
2. $CH_3CO—C\begin{matrix}CH_3\\COOC_2H_5\\COC_6H_4NO_2\end{matrix} + H_2O = CH_3COC_2H_5 + CO_2$
$+ C_2H_5OH + C_6H_4\begin{matrix}NO_2\\COOH.\end{matrix}$

I. Orthonitrobenzoylchorid.

In einen trockenen Fraktionskolben wiegt man rasch 167,0 (1 Mol.) Orthonitrobenzoesäure und 208,0 (1 Mol.) Phosphorpentachlorid und schüttelt so lange durcheinander, bis die Salzsäureentwicklung aufhört und sich alles gelöst hat, was nötigenfalls auf dem Wasserbade zu erreichen ist.

Je mehr das o-Nitrobenzoylchlorid von dem nebenbei entstandenen Phosphoroxychlorid gereinigt ist, desto besser sind später die Ausbeuten an Ester; ich destillierte deshalb nun das Phosphoroxychlorid möglichst vollständig ab und zwar

da o-Nitrobenzoylchlorid bei höherer Temperatur zersetzlich ist, im Vakuum bei 110—115° C, verdünnte nach dem Erkalten den Kolbeninhalt mit der 3—4fachen Menge absoluten Äthers und filtrierte von den Unreinigkeiten ab. Nach längerem Stehen dieser ätherischen Lösung schieden sich weisse Krystalle aus, die, wie der Schmelzpunkt bei 137 C. und die sonstigen chemischen Eigenschaften, das Verpuffen bei schnellem Erhitzen, das Verhalten verseifenden Mitteln gegenüber, zeigten, o-Nitrobenzoesäureanhydrid sind, entstanden aus schon gebildetem o-Nitrobenzoylchlorid und noch nicht angegriffener o-Nitrobenzoesäure.



2. Natriummethylacetessigester.

Zu 145,0 Methylacetessigester, mit der fünffachen Menge wasserfreien Äthers verdünnt, gibt man die theoretische Menge (23,0) metallischen Natriums in Drahtform unter Kühlung und häufigem Umschütteln hinzu und erwärmt dann noch solange gelinde, bis sich in dem breiartig ausgeschiedenen Natriummethylacetessigester Natriumstücke nicht mehr erkennen lassen. Man darf dabei nicht zu hoch und zu lange erhitzen, weil sich das Produkt leicht zersetzt, auch muss häufig kräftig umgeschüttelt werden, damit das von dem Brei umschlossene noch nicht angegriffene Natrium wieder freigelegt wird.

3. Orthonitrobenzoylmethylacetessigester.

Die beiden ätherischen Lösungen von o-Nitrobenzoylchlorid und Natriummethylacetessigester werden dann vor-

sichtig unter Kühlung — durch die Reaktion entwickelt sich eine bedeutende Wärmemenge — vermischt und zur Beendigung der Reaktion noch ungefähr 3—4 Stunden gelinde erwärmt. Der überstehende Äther ist stark rot gefärbt, am Boden hat sich eine beträchtliche Menge Kochsalz abgeschieden. Es ist nun praktischer, anstatt von dem feinverteilten Kochsalz abzufiltrieren, wobei doch ziemlich viel Ester verdampfen kann, dasselbe, nachdem man klar abgegossen hat, in wenig Wasser zu lösen und die Lösung auszuäthern. Nach dem Verdampfen der Äthermenge verbleibt der o-Nitrobenzoylmethylacetessigester als ein angenehm aromatisch riechendes, dunkelrotes, dickliches Öl. Die Ausbeute an Ester ist nahezu quantitativ und kann ohne weitere Reinigung direkt der Verseifung unterworfen werden.

4. Verseifung des Orthonitrobenzoylmethylacetessigesters.

Die Verseifung des Esters geschieht in der Weise, dass man ihn mit dem Fünffachen seines Volumens einer Mischung aus 1 Teil H_2SO_4 und 2 Teilen H_2O am Rückflusskühler auf dem Sandbade erhitzt, bis eine Kohlensäureentwicklung aus dem oben aufschwimmenden Öle nicht mehr zu bemerken ist. Nach dem Erkalten hat sich in dem Kolben sehr viel o-Nitrobenzoesäure ausgeschieden; am Boden befindet sich ein schwarzes dickes Öl. Um nun das o-Nitropropiophenon zu gewinnen kann man in zweierlei Weise verfahren:

a) Nachdem man die Hauptmenge an H_2SO_4 und o-Nitrobenzoesäure durch Dekantieren entfernt hat, macht man den Rest mit Natronlauge alkalisch und schüttelt mit Äther aus. Die o-Nitrobenzoesäure verbleibt in der alkalisch wässerigen Lösung, während das Keton in den Äther übergeht und durch Verdampfen desselben und Destillieren im Vakuum zu erhalten ist.

Zwar kommt man auf diese Weise schnell zum Ziele, das gewonnene Keton ist aber erst nach mehrmaligem Destil-

lieren rein und die Ausbeute ist nicht so gut, als nach Methode b), welche ich in der Folge immer anwandte.

b) Man treibt das o-Nitropropiophenon direkt in der sauren Lösung mit Wasserdampf über, sättigt das Destillat, nach Abgiessen von dem öligen Keton, mit Kochsalz und äthert aus. Die mit den Wasserdämpfen zum Teile mitübergegangene o-Nitrobenzoesäure entfernt man wie oben durch Ausschütteln in alkalisch wässeriger Verdünnung. Diese Methode ist zwar bedeutend umständlicher wie die vorige, da das Keton ziemlich schwer flüchtig ist und deshalb gewaltige Mengen (viele Liter) Destillat zu verarbeiten sind, man bekommt es aber gleich in wünschenswerter Reinheit und die Ausbeute (42—46% der Theorie) ist auch bedeutend besser, was bei der Kostspieligkeit des Materials wohl zu berücksichtigen ist.

Orthonitropropiophenon ist ein gelbes dickes Öl von aromatischem Geruch; es siedet konstant bei 175° C. unter 21 mm Druck.

Analyse:

0,1363 Substanz lieferten = 0,0614 H_2O und 0,3000 CO_2; ferner 0,1325 Substanz = 9 ccm N bei 17° C. und 765 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_9H_2NO_3$ = 179	Gefunden:
C = 60,33%	C = 60,03%
H = 5,02%	H = 5,01%
N = 7,87%	N = 7,93%.

5. Reduktion zu Ortho-Amidopropiophenon.

Die Reduktion von o-Nitropropiophenon zu o-Amidopropiophenon ist leicht mit Zinn und Salzsäure zu bewerkstelligen.

Auf 20,0 Keton verwendet man 50,0 Zinn und 120—150,0 konzentrierte Salzsäure und vermischt sie derart miteinander, dass man allmählich die Salzsäure und das o-Nitropropiophenon unter Kühlung zugiebt und vor jedem erneuten Zu-

satze wartet, bis das Reaktionsgemisch sich wieder abgekühlt hat; schliesslich erwärmt man die Mischung noch auf dem Wasserbade, bis eine kleine Probe mit Wasser sich ohne Trübung mischen lässt. Zur Abscheidung des o-Amidopropiophenons kann man die Wasserdampfdestillation benützen. Zunächst leitet man eine Zeit lang durch die noch saure Flüssigkeit Wasserdampf, wobei übelriechende Verunreinigungen entfernt werden, dann setzt man das Amin mit Natriumcarbonat in Freiheit und leitet wiederholt Wasserdampf durch, bis die übergehende Flüssigkeit farblos geworden ist. Das dabei im Destillationskolben sich ausscheidende Zinn braucht nicht entfernt zu werden. Der grösste Teil des Amins erstarrt in der Vorlage, ein kleiner Teil bleibt mit gelber Farbe gelöst und ist nach Sättigung mit Kochsalz durch Äther zu entziehen.

Das so erhaltene o-Amidopropiophenon ist schon sehr rein und besitzt einen starken, lange anhaftenden, an Jasminblüten erinnernden Geruch. In den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht löslich, krystallisiert es aus Petroläther in grossen, glänzenden, gelblichweissen Blättchen vom Schmelzpunkt 45—46° C.

Analyse:

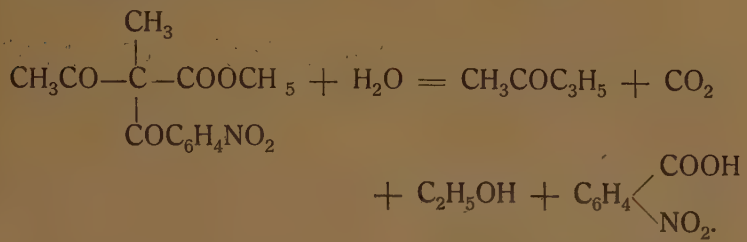
0,101 Substanz gab beim Verbrennen = 0,2668 CO_2 und 0,0672 H_2O ferner 0,1506 Substanz = 12,8 N bei 16° C. und 754 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_9H_{11}NO$ = 149	Gefunden:
C = 72,04 %	C = 72,48 %
H = 7,39 %	H = 7,32 %
N = 9,83 %	N = 9,49 %.

6. Die Nebenprodukte.

Eingangs dieses Teiles erwähnte ich schon, dass die Verseifung des o-Nitrobenzoylmethylacetessigesters sowohl im Sinne der Ketonspaltung als auch der Säurespaltung ver-

läuft. Den Beleg hierfür konnte ich durch den Nachweis von gebildetem Äthylmethylketon erbringen, das bei der Säurespaltung sich bildet.



Verläuft bei der Schwefelsäureverseifung (nach 4) die Reaktion ruhig, so bleibt das Keton grossenteils im Verseifungskolben zurück und geht dann bei der darauffolgenden Wasserdampfdestillation zuerst sehr schnell über, meistenteils aber wird es aus dem aufgesetzten Kühler mitherausgerissen, da ein heftiges Stossen infolge der Konzentration der verseifenden H_2SO_4 sich nicht vermeiden lässt, und geht verloren, wenn man es nicht durch einen zweiten absteigenden Kühler auffängt. Auf die eine oder andere Art erhält man eine wässerige, unreine Lösung des Ketons. Zur Reinigung desselben schüttelte ich nun zunächst mit Natriumbisulfitlösung, entzog daraus mit Äther die Verunreinigungen, zersetzte dann wieder die Natriumbisulfitverbindung mit Natriumcarbonat und trieb das Keton mit wenig Wasserdampf über.

Durch Zugabe von Kaliumchlorid war das Destillat in 2 Schichten zu trennen, von denen die obere mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und destilliert einen Siedepunkt zwischen 75—76° hatte. (Äthylmethylketon siedet bei 81° C.; die für die Siedepunktsbestimmung zur Verfügung stehende Menge war gering und erklärt sich hieraus die Differenz.) Mit dem Destillate war die Natriumbisulfitverbindung nun auch in fester Form zu erhalten, vor der Reinigung schied sie sich nicht fest aus.

Neben der Säure- und Ketonspaltung treten bei der Verseifung des o-Nitrobenzoylmethylacetessigesters mit H_2SO_4 auch noch andere Prozesse in Erscheinung, über deren Wesen ich mich aber auf einige wenige Angaben beschränken muss. Von einer Weiterverfolgung derselben musste ich Abstand nehmen, da ich dadurch zu weit von dem eigentlichen Thema abgekommen wäre.

Gevekoht erhielt bei Verseifung seines o-Nitrobenzoylacetessigesters als Nebenprodukt o-Nitrobenzoylaceton.

$$CH_3—CO—CH(CO—C_6H_4NO_2)—COOC_2H_5 + H_2O = CH_3CO—CH_2CO—C_6H_4(NO_2) + CO_2 + C_2H_5OH$$

Das hier zu erwartende Analogon o-Nitrobenzoylmethylaceton konnte nicht isoliert werden, es entstanden vielmehr je nach der Behandlung des Verseifungsproduktes (nach 4) verschiedene Körper.

1. Hatte man zur Gewinnung des o-Nitropropiophenons Wasserdampf durch das Verseifungsprodukt (nach 4 b) geleitet, so blieb im Kolben neben viel ausgeschiedener o-Nitrobenzoesäure, deren Bildung sich aus der Säurespaltung des Nitroesters erklärt, ein schwarzes, dickes Öl zurück, aus dem ich neben o-Nitrobenzoesäure und noch mit eingeschlossenem o-Nitropropiophenon einen krystallinischen Körper vom Schmelzpunkt 124—125° C. erhalten konnte. Ich löste die schmierige Masse in Äther, filtrierte von den kohligen Bestandteilen ab und schüttelte zur Entfernung saurer Verbindungen mit Natriumcarbonatlösung aus. (Natriumcarbonat ist hier Natronlauge vorzuziehen, weil durch letztere das Ganze emulsionsartig wird.)

In die wässerig alkalische Lösung war nur o-Nitrobenzoesäure übergegangen, die mit Salzsäure ausgefällt durch Umkrystallisieren aus warmem Wasser wieder rein zu erhalten war.

Von der ätherischen schwarz gefärbten Lösung destillierte ich den Äther ab und spülte den Rückstand mit kleineren Mengen Äther in eine Krystallisationsschale, an deren Wandung sich nach einiger Zeit zahlreiche Krystalle abschieden.

Der schliesslich nicht mehr fest werdende ölige Rest bestand aus o-Nitropropiophenon.

Die erhaltenen Krystalle waren einheitlich und aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert, weiss mit einem Stich ins Gelbliche; bemerkenswert ist hierbei, dass der Körper aus verdünnter alkoholischer Lösung in kurzen Nadeln, aus konzentrierter in kleinen Tafeln krystallisiert, beide Krystallformen vom Schmelzpunkt 124—125° C.

2. Hatte man jedoch das Schwefelsäureverseifungsprodukt nach 4 a behandelt d. h. dessen ätherischen Auszug direkt im Vakuum destilliert, so konnte in dem Destillationsrückstand durch mehrmaliges Verdünnen mit Äther und freiwillige Verdunstung ausser obiger Verbindung vom Schmelzpunkt 124—125° C. noch ein Körper vom Schmelzpunkt 74—75° C. isoliert werden. Die Trennung beider Körper geschieht durch kaltes Ausziehen mit Äther, wobei nur der Körper vom Schmelzpunkt 74—75° C. in Lösung geht.

In Bezug auf ihre sonstigen Eigenschaften ist zu bemerken:

Der Körper vom Schmelzpunkt 74—75° C. krystallisiert aus Alkohol in langen derben Säulen, die in Alkohol, Äther und Benzol leicht, in Ligroin schwer löslich sind. Beim längeren Erhitzen mit H_2SO_4 (1 + 1) erleidet er eine tiefgehende Veränderung; als Spaltungsprodukt liess sich o-Nitrobenzoesäure nachweisen; dem Geruche nach entsteht auch noch ein acetonartiger Körper, den ich aber auf chemischem Wege nicht näher identifizieren konnte.

Aus diesem Verhalten starker H_2SO_4 gegenüber erklärt sich auch, weshalb der Körper vom Schmelzpunkt 74—75° C. bei der zuerst beschriebenen Verarbeitungsweise auf Nebenprodukte nicht zu beobachten war; er hat zweifellos bei der

sehr lange dauernden Wasserdampfdestillation mit ziemlich konzentr. H_2SO_4 eine solche Spaltung durchgemacht.

Seine Elementaranalyse teils durch Verbrennen mit Luft, teils mit Sauerstoff ausgeführt, ergab folgende Resultate:

0,1135 Substanz gaben = 0,0510 H_2O und 0,2340 CO_2
0,1056 „ „ = 0,0465 „ „ 0,2172 „
0,1125 „ „ = 0,0476 „ „ 0,2321 „

ferner 0,1311 Substanz gaben = 5,8 ccm N bei 20° C. und 768 mm Barometerstand

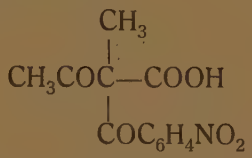
	I	II	III
C =	56,18	56,26	56,22 %
H =	4,89	4,70	4,99 %
N =	5,19 %	—	—

Wenn auch die Spaltung in o-Nitrobenzoesäure und einen acetonartigen Körper für die Entstehung von o-Nitrobenzoylmethylaceton, der homologen Verbindung mit dem Gevekoht'schen Produkte spricht, so lässt doch die gefundene prozentuale Zusammensetzung eine solche Annahme nicht zu; der Kohlenstoffgehalt differiert um 3,5 %, der N-Gehalt um 1,1 %.

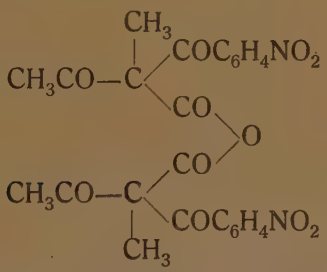
Da *Gevekoht* durch Verseifen seines Nitroesters mit ververdünnter (10 %) H_2SO_4 die Ausbeuten an o-Nitrobenzoylaceton bedeutend verbessern konnte, so wurde dies auch hier versucht, ohne jedoch das zu erwartende o-Nitrobenzoylmethylaceton zu erhalten, oder die Ausbeuten der beiden andern Körper dadurch zu verbessern.

Von den zahlreichen Formeln, die für den Körper vom Schmelzpunkt 74—75° C. aufgestellt wurden, stimmte keine absolut mit den Analysenresultaten überein und solche, die annähernd der gefundenen prozentualen Zusammensetzung entsprachen, standen dann wieder im Widerspruche mit dem chemischen Verhalten.

Ein Körper von der Formel



der sich leicht bei der Verseifung bilden könnte, müsste doch wohl sauren Charakter besitzen; gegen die Bildung eines Anhydrides von der Formel



die gut auf die Verbrennung stimmt, spricht seine Beständigkeit in Alkalien.

Der Körper vom Schmelzpunkt 124—125° C. besitzt, wie erwähnt, ein dimorphes Krystallisationsvermögen; er ist in Äther, CS_2, Ligroin und Wasser schwer, in Alkohol und namentlich Benzol leicht löslich; im Gegensatz zu dem anderen Körper ist er gegen H_2SO_4 1 + 1 durchaus beständig und wird auch von Alkalien in keiner Weise angegriffen. Dass auch in dieser Verbindung nicht das erwartete o-Nitrobenzoylmethylaceton vorliegt, ergiebt sich sowohl aus diesem chemischen Verhalten, als auch aus der prozentualen Zusammensetzung. Nach übereinstimmenden Resultaten verschiedenartig ausgeführter Verbrennungen kommt ihm die empirische Formel $C_9H_7NO_4$ zu.

I Verbrennung mit Luft 0,1008 Substanz lieferten = 0,2069 CO_2 und 0,0335 H_2O

II Verbrennung mit CuO gemischt 0,1020 Substanz lieferten = 0,2093 CO_2 und 0,331 H_2O

III Verbrennung mit Luft und Sauerstoff 0,1047 Substanz lieferten = 0,2145 CO_2 und 0,037 H_2O

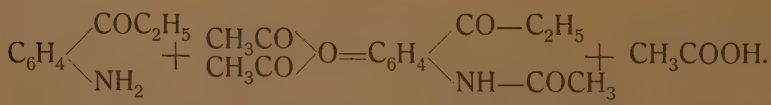
IV 0,1513 Substanz gaben bei 13° C. und 757 mm Barometerstand = 9,8 ccm N.

Gefunden:	I	II	III
C =	55,98	55,96	55,87 %
H =	3,69	3,60	3,93 %
N =	7,62.		

Infolge Materialmangels war es mir nicht möglich weitere Untersuchungen mit diesem Körper anzustellen.

B. Einführung von Säureresten der Fettsäurereihe in das o-Amidopropiophenon.

Die Einführung von Säureresten der Fettsäurereihe lässt sich leicht mittelst der Anhydride dieser Säuren bewerkstelligen. Man verwendet hierzu gleiche Molekulargewichte beider Komponenten, wobei ein Molekül der Säure zurückgebildet wird.



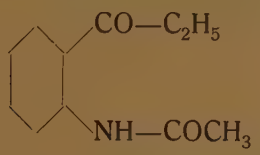
Die Reaktion verläuft ganz von selbst, zuerst tritt immer eine bedeutende Temperaturerniedrigung ein, bis das o-Amidopropiophenon gelöst ist, dann aber fängt das Thermometer an schnell zu steigen; zur Beendigung der Reaktion erhitzt man einmal zum Sieden, lässt erkalten und giesst dann in Wasser ein.

Mit zunehmender Molekulargrösse der Säure nimmt die Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen und der Schmelzpunkt der entstehenden Verbindungen ab und damit auch die Fähigkeit der Reaktionsmasse, in kaltem Wasser zu erstarren; bei Butyrylamidopropiophenon ist dies erst zu erreichen, wenn man die entstandene Buttersäure mit Na_2CO_3 neutralisiert

hat, während die Acetylverbindung und weniger leicht als diese, die Propionylverbindung, in kaltem Wasser von selbst schon fest werden.

Auf diese Weise stellte ich das Acetyl-Propionyl und Butyrylamidopropiophenon her.

I. Acetylamidopropiophenon.



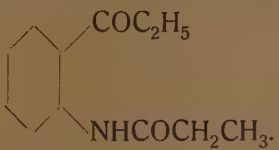
Zur Verwendung kamen 6,0 pulverisiertes o-Amidopropiophenon und 8,0 Essigsäureanhydrid. Die Temperatur fiel von 22° auf 14° C. und stieg nach erfolgter Lösung auf 83° C. Wenn man die von der Krystallmasse abgesaugte essigsaure Flüssigkeit mit Na_2CO_3 neutralisiert, so fällt noch eine geringe Menge des Acetylproduktes aus, sodass man dann insgesamt 7,5 Rohprodukt (Theorie 7,6) erhält. Aus Alkohol umkrystallisiert, bildet es farblose rhomboedrische Tafeln vom Schmelzpunkt 71° C.

Stickstoffbestimmung:

0,1511 Substanz gaben bei 754 Barometerstand und 16° C. = 9,8 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{13}NO_2$ Gefunden:
N = 7,33% N = 7,50%.

II. Propionylamidopropiophenon.



Aus 13,0 o-Amidopropiophenon und 17,0 Propionsäureanhydrid erhielt man unter denselben Bedingungen und Erscheinungen wie beim Acetylderivat 18,0 Rohprodukt, was

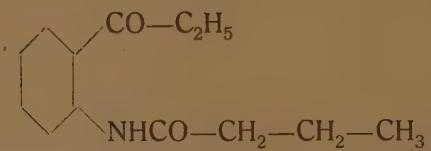
einer Ausbeute von 94 % der Theorie entspricht. Aus wenig Alkohol, in dem es leicht löslich ist, krystallisiert das Propionylamidopropiophenon in derben Rhomboedern vom Schmelzpunkte 51° C.

Stickstoffbestimmung.

0,1510 Substanz gaben = 9,2 ccm N bei 752 mm Barometerstand und 14° C.

Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_2$	Gefunden:
N = 7,02 %	N = 7,09 %.

III. Butyrylamidopropiophenon.



Das aus 6,0 Amidopropiophenon und 8,5 Buttersäureanhydrid in analoger Weise erhaltene und in kaltes Wasser eingegossene Reaktionsprodukt erstarrte erst nach einigen Tagen, nachdem man die zurückgebildete Buttersäure mit Na_2CO_3 abgestumpft hatte. Die Ausbeute beträgt 85 % der Theorie, doch sind die von der Krystallmasse abgesaugten und nicht mehr festwerdenden Öltropfen teilweise ebenfalls nach der Kondensation fähig. Beim Umkrystallisieren, wozu nur wenig Alkohol verwendet werden darf, bilden sich grosse rhomboedrische Krystalle vom Schmelzpunkt 39—40° C.

Stickstoffbestimmung:

Aus 0,1540 Substanz erhielt man 9 ccm N bei 753 mm Barometerstand und 25° C.

Berechnet für $C_{13}H_{17}NO_2$	Gefunden:
N = 6,39 %	N = 6,44 %.

C. Kondensation der Fettsäurederivate des Orthoamidopropiophenons zu Oxychinolinverbindungen.

Die im vorigen Abschnitte dargestellten Acidylderivate des o-Amidopropiophenons sind Verbindungen, die, wie in der Einleitung ausgeführt ist, dem Schema A entsprechen, d. h. Verbindungen, bei denen sowohl der Carbonyl- als auch der Säurerest nach dem Typus $CO—CH_2R$ zusammengesetzt sind. Der Theorie nach sollen also, indem einmal der Sauerstoff der Karbonylgruppe und dann der Sauerstoff des Säurerestes in Reaktion tritt, bei der Kondensation dieser Acidylderivate je zwei alkylierte Oxychinoline nebeneinander entstehen; in der Tat war dies auch der Fall, und zwar ist die Hydroxylgruppe, wie im folgenden Abschnitte bewiesen wird, bei dem einen in α- bei dem andern in γ-Stellung orientiert.

Diese Oxychinoline sind Körper, die sich durch gute Krystallisationsfähigkeit auszeichnen, unzersetzt schmelzen, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig sind und in Wasser nur sehr wenig, in Alkohol meist leichter als in Äther sich lösen. In ihrem chemischen Verhalten zeigen sie eine deutliche Verschiedenheit von ihren Stammbasen und es kommt diese bei den in α-Stellung oxysubstituierten Chinolinen durchweg am meisten zum Ausdruck. Die zugleich basischen und sauren Eigenschaften der Stammbasen sind bei den γ-Oxychinolinen noch deutlich vorhanden, dieselben bilden mit verdünnten Säuren und Alkalien zwar leichter zersetzliche Salze wie jene, ebenso Platinate und Picrate, doch sind diese Verbindungen weit beständiger als die Salze der α-Oxychinoline, welche manchmal gar nicht, oder höchstens nur mit konzentrierten Säuren und Alkalien entstehen und durch Wasser mehr oder weniger vollständig dissoziieren, eine Eigenschaft, die zur Trennung der α- und γ-Oxyverbindungen von einander verwendet werden kann.

Hierin unterscheiden sich diese α- und γ-Oxychinoline auch deutlich von den im Benzolkern oxysubstituierten Chinolinderivaten, welche noch ausgesprochenen Basencharakter besitzen und ausserdem sich verhalten wie rein aromatische Phenole, in verdünnten Säuren und Alkalien zu luft- und wasserbeständigen Salzen löslich sind.

Mit Eisenchlorid geben die γ-Oxyverbindungen blutrote Färbungen, hervorgerufen durch Bildung eines Eisensalzes; die α-Oxyverbindungen zeigen diese Reaktion nicht; es ist dies ein bequemes Mittel, beide Arten Verbindungen von einander zu erkennen.

Auch durch den Schmelzpunkt sind sie deutlich unterschieden, der bei den γ-Oxyverbindungen weit höher liegt, als bei den α-Oxyverbindungen, allgemein aber mit Zunahme der Kohlenstoffatome in der Seitenkette zurückgeht.

Während mit Säuren die Fettsäureamide des o-Amidopropiophenons wieder in ihre Komponenten gespalten werden, bewirkt Natronlauge die erwähnte Kondensation; die Ausbeuteverhältnisse gestalten sich am günstigsten, wenn man in möglichst wässerig alkoholischer Lösung arbeitet und die berechnete Menge Natronlauge zu der ganz klaren Kondensationsflüssigkeit hinzugiebt; hat man die Lösung zu sehr mit Wasser verdünnt, sodass sich ein Teil der Acidylverbindung wieder milchig ausscheidet, so findet auch mit Natronlauge eher eine Verseifung des Säureamides statt.

Mit zunehmender Molekulargrösse des Fettsäurerestes verläuft die Kondensation langsamer; das stets in geringer Menge zurückgebildete o-Amidopropiophenon, sowie unverändertgebliebenes Amid, die der Kondensationsflüssigkeit eine gelbliche Farbe erteilen, entfernt man durch den Dampfstrom.

Die Ausbeuten an Chinolinverbindungen sind durchweg gute.

I. Kondensation von Acetyl-o-amidopropiophenon.

Man löst 6,4 Acetylamidopropiophenon in 75 cc Alkohol und gibt dann allmählich 300 cc Wasser hinzu, indem man

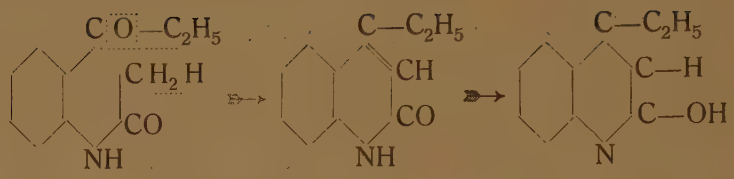
vor jedem erneuten Wasserzusatze die entstandene Trübung durch Erwärmen wieder entfernt; zu der klaren Mischung setzt man alsdann 1,6 NaOH in wenig Wasser gelöst und kocht das Ganze am Rückflusskühler auf freier Flamme ungefähr 2 Stunden. Die anfangs wasserklare Lösung wird alsbald gelbgrün und verwandelt sich nach dem Erkalten in einen aus feinen Nadeln bestehenden Krystallbrei. Nachdem man längere Zeit Wasserdampf eingeleitet hat, lässt man erkalten, und saugt die Krystallmasse ab. Aus dem alkalischen Filtrate lässt sich durch Neutralisieren mit Salzsäure noch eine kleine Menge Rohprodukt gewinnen. Im Ganzen sind aus 6,4 Acetylamidopropiophenon 5,6 Gesamtrohprodukt erhalten worden = 96,5 %.

Wenn man das Wasserdampfdestillat mit Kochsalz sättigt und ausäthert, so bekommt man nach dem Verjagen des Äthers ein alsbald erstarrendes Öl, das durch den Schmelzpunkt als Amidopropiophenon zu erkennen ist; beim Erhitzen mit Salzsäure entweichen Essigsäuredämpfe, ein Beweis, dass auch noch nicht verändertes Acetylamidopropiophenon mit übergegangen ist.

Das Rohprodukt besitzt einen unscharfen Schmelzpunkt über 300°. Die Trennung der beiden Chinolinverbindungen habe ich zunächst durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol bewirkt, doch lässt sich oft schwer vermeiden, dass beide Körper in klein krystallinischem Zustande miteinander ausfallen. Leichter kommt man zum Ziele durch Ausziehen des Rohproduktes mit heissem Benzol, wobei nur wenig von dem einen Körper in Lösung geht; verdampft man die Benzollösung und schüttelt den Rückstand mit einer hinreichenden Menge kalten Benzols, so bleiben auch noch die letzten Reste der schwer löslichen Verbindung ungelöst zurück.

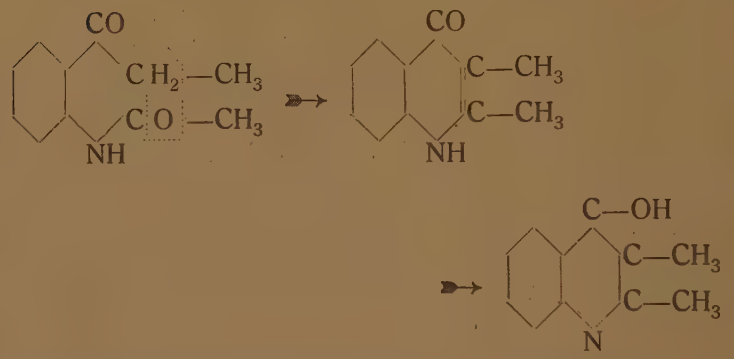
Das Acetylamidopropiophenon reagiert unter dem konsierenden Einflusse der Natronlauge nach folgender Gleichung:

1.



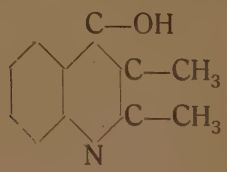
und

2.



Im ersten Falle entsteht α-Oxy- γ-Äthylchinolin, im zweiten Falle α-β-Dimethyl-γ-Oxychinolin.

I. γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin.



Von dieser Konstitution ist der in Benzol schwer lösliche Körper, der zu etwa 85—90 % des Rohproduktes sich bildet. Aus Alkohol krystallisiert er in derben Prismen von einem Schmelzpunkt bei ca. 330°, nachdem gegen 300° Zersetzung unter Dunkelfärbung eintritt. In kaltem Wasser fast unlöslich, krystallisiert er aus heissem Wasser in Nadeln mit 1 Mol. Krystallwasser. In verdünnter Salzsäure beim Erwärmen löslich, scheidet sich das Hydrochlorat beim Reiben mit

dem Glasstabe in feinen Nadeln ab, die in mehr Wasser wieder löslich sind. Die saure Natur des Oxychinolins zeigt sich durch seine Löslichkeit in Natronlauge; mit Eisenchlorid entsteht die rote Färbung.

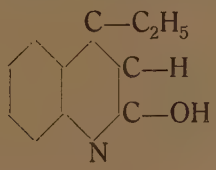
Analyse:

0,1256 Substanz lieferten = 0,0752 H_2O und 0,3526 CO_2
0,1539 Substanz lieferten = 11 ccm N bei 14° C und 750 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{11}H_{11}NO$	Gefunden
C = 76,34 %	C = 76,56 %
H = 6,35 %	H = 6,65 %
N = 8,09 %	N = 8,29 %.

Das γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin wurde schon früher von *Konrad* und *Limpach*[1]) durch Destillation von Methylacetessiganilid bei 250° C dargestellt; die beiderseits gemachten Beohachtungen stimmen mit einander überein.

2. α-Oxy-γ-Äthylchinolin.



α-Oxy-γ-Äthylchinolin entsteht nur zu ca. 12 % des Rohproduktes; alle Versuche, die Ausbeute zu verbessern, indem die Kondensation teils in ganz alkoholischer Lösung, teils in wässeriger Verdünnung, teils mit mehr und mit weniger NaOH vorgenommen wurde, waren ohne Erfolg. Die Ursache hierzu mag wohl darin zu suchen sein, dass die Fortnahme von Wasserstoff aus einer CH_3-Gruppe weniger leicht stattfindet, wie aus einer CH_2-Gruppe, wie dann auch bei den späteren Kondensationsversuchen, bei

[1]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 24, 2990.

denen stets der Wasserstoff einer Methylengruppe in Frage kommt, α- und γ-Oxyverbindungen ungefähr in gleicher Ausbeute gebildet werden.

In Alkohol und Benzol ist es leicht, in Äther und Ligroin sehr schwer löslich; aus Alkohol krystallisieren kleine Säulen vom Schmelzpunkt 197° C.

Der basische und saure Charakter ist im Gegensatze zu dem der γ-Oxyverbindung schwach ausgeprägt; das Hydrochlorat ist nur mit konzentrierter HCl zu erhalten und krystallisiert in langen feinen Nadeln, die sich beim Trocknen über Kalistücken unter Abgabe von HCl teilweise wieder zersetzen; ebenso zerfallen sie auch wieder in Wasser, doch ist die Dissoziation keine so vollständige, wie bei den später zu besprechenden α-Oxychinolinen, als dass sie zur Trennung von der isomeren Form benutzt werden könnte. Die charakteristische Eisenchloridreaktion gibt dieser Körper nicht.

Analyse:

0,1003 Substanz gaben = 0,055 H_2O und 0,2801 CO_2 und 0,1504 Substanz bei 13° C und 761 mm Barometerstand = 10,6 N.

Berechnet für $C_{11}H_{11}NO$	Gefunden
C = 76,34 %	C = 76,16 %
H = 6,35 %	H = 6,09 %
N = 8,08 %	N = 8,33 %.

Das Picrat zu erhalten, indem man die alkoholische Lösung des Oxychinolins und der Pikrinsäure bis zur Trübung mit Wasser versetzt, krystallisiert in feinen gelben Nädelchen vom Schmelzpunkt 149—150° C.

Das Platinat entsteht, wenn man in heisser konzentrierter HCl löst und mit heisser Platinlösung versetzt; es bildet hellgelbe filzige Nädelchen, die gegen Wasser empfindlich sind und deshalb mit konzentrierter HCl zu waschen und über Kalistücken zu trocknen sind.

Beim schnellen Erhitzen zersetzen sie sich bei 201—02° C erhitzt man langsam, so tritt die Zersetzung schon bei

199—200° ein. Das Platindoppelsalz krystallisiert mit 1 Mol. Krystallwasser.

Platin- und Wasserbestimmung.

0,2813 Substanz verloren an Gewicht = 0,0078 und lieferten 0,0709 Pt.

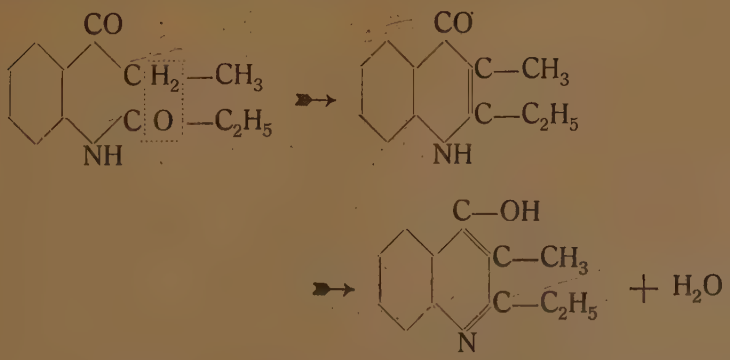
Berechnet für $(C_{11}H_{11}NOHCl)_2PtCl_4 + H_2O$	Gefunden
Pt = 25,17 %	Pt = 25,21 %
H_2O = 2,32 %	H_2O = 2,77 %

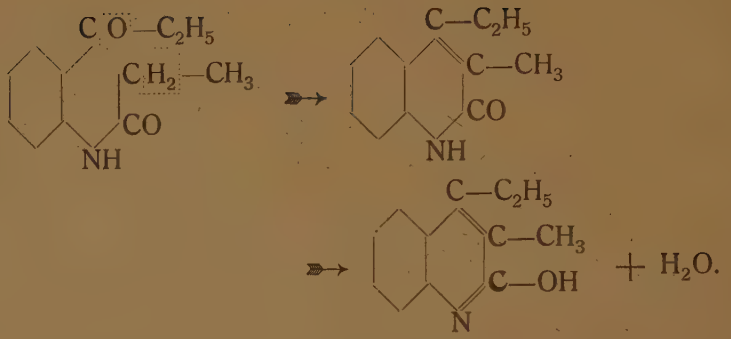
II. Kondensation von Propionyl-o-amidopropiophenon.

10,25 Propionylamidopropiophenon werden in 100 ccm Alkohol gelöst, unter Erwärmen nach und nach 170 ccm Wasser zugegeben, die klare Lösung mit 2,5 NaOH, in wenig Wasser gelöst, versetzt und 2—3 Stunden am Rückflusskühler auf dem Drathnetz gekocht. Im übrigen verfährt man genau wie bei der Kondensation des Acetylamidopropiophenons. Die Ausbeute an Gesamtrohprodukt beträgt 95—96 % der Theorie.

Analog dem chemischen Vorgange bei der Kondensation des Acetylamidopropiophenons wurden auch hier zwei Oxychinoline nach folgenden Gleichungen erhalten:

1.



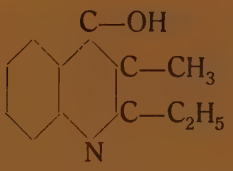
2. 

Die Trennung der beiden isomeren Verbindungen von einander wurde zunächst ebenfalls mit Benzol versucht, doch erwies sich dieses Verfahren hierbei als weniger geeignet; vorzüglich dagegen gelingt die Trennung, wenn man sich das Verhalten ihrer Hydrochlorate gegen Wasser nutzbar macht. Während nämlich das Salz des α-Oxychinolins nur mit konzentrierter Säure sich bildet und durch Wasser wieder vollständig hydrolytisch gespalten wird, ist das Hydrochlorat der γ-Oxyverbindung verhältnismässig beständig und entsteht schon mit verdünnter Säure.

Man schüttelt das Rohprodukt mit einer reichlichen Menge heisser verdünnter Salzsäure eine zeitlang kräftig durch, saugt dann noch warm von dem Ungelösten ab (in der Kälte krystallisiert das Hydrochlorat der γ-Oxyverbindung zuweilen aus) und wäscht mit Salzsäurehaltigem warmen Wasser völlig aus. Mit Hilfe der schon genannten Eisenchloridreaktion, die nur den γ-Oxykörpern eigen ist, kann man dies leicht konstatieren, man hat nur dabei zu beobachten, dass die verwendete Probe keine freie Salzsäure mehr enthält, durch welche die Rotfärbung aufgehoben wird.

Aus dem salzsauren Filtrate fällt durch Ammoniak im geringen Überschuss die gesamte Menge des γ-Oxykörpers aus. Wenn man die trockene γ-Oxyverbindung nochmals in kalter verdünnter Salzsäure löst, so lässt sie sich nun auch von den letzten Spuren ev. mit in Lösung gegangenen Oxyderivates befreien.

I. γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin



Aus Alkohol krystallisiert der Körper in verfilzten Massen, und besitzt einen Schmelzpunkt bei 297° C. In heissem Wasser, in Äther, Benzol und Ligroin ist er schwer löslich; im übrigen kommen ihm ganz dieselben Eigenschaften zu, wie dem entsprechenden Homologen mit einem Catom weniger: er ist basischer und saurer Natur, in Salzsäure und Natronlauge löslich und gibt mit Eisenchlorid die rote Färbung. Ausbeute = 54 % des Rohproduktes.

Analyse:

0,1005 Substanz lieferten = 0,0624 H_2O und 0,2828 CO_2, 0,1504 Substanz lieferten = 9,7 ccm N bei 12° C. und 753,5 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{12}H_{13}NO$	Gefunden
C = 77,00 %	C = 76,74 %
H = 6,95 %	H = 6,89 %
N = 7,48 %	N = 7,58 %

Das Hydrochlorat, mit HCl in konzentrierter Lösung zu erhalten, krystallisiert in Säulen und besitzt über Kalistücken getrocknet, einen Schmelzpunkt bei 180—85° C. Beim Zerreiben geben die Krystalle Salzsäure ab.

Das Pikrat krystallisiert in kleinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 184° C.

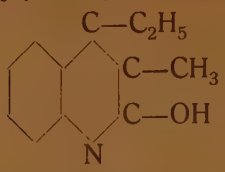
Das Platindoppelsalz krystallisiert in schönen, langen, seideglänzenden, rotgelben Nadeln mit 2 Mol. Krystallwasser. Beim langsamen Erhitzen tritt Zersetzung zwischen 210—15° C. ein, beim rascheren erst bei 218° C.

Platin- und Krystallwasserbestimmung.

0,1752 des Platinates verloren beim Erhitzen auf 115° C an Gewicht = 0,0072 und gaben = 0,0418 Platin.

Berechnet für $(C_{12}H_{13}NOHCl)_2PtCl_4 + 2\ H_2O$	Gefunden
Pt = 23,76 %	Pt = 23,86 %
H_2O = 4,39 %	H_2O = 4,05 %.

2. α-Oxy-β-Methyl-γ-Äthylchinolin



Aus Alkohol umkrystallisiert stellt es schöne, weisse, glasglänzende Nadeln dar, vom Schmelzpunkt 188° C; es ist löslich in Benzol, Alkohol, und Äther, schwer löslich in Ligroin. Der basische Charakter ist nahezu verschwunden und die Dissoziation des nur schwer sich bildenden Hydrochlorates in Wasser eine vollständige; aus demselben Grunde ist wohl auch das Platindoppelsalz nicht zu erhalten. Die Eisenchloridreaktion tritt nicht ein; die Ausbeute beträgt 40 % des Rohproduktes.

Analyse:

0,1014 Substanz gaben = 0,0627 H_2O und 0,2870 CO_2, 0,1508 Substanz gaben = 9,8 ccm N bei 11° C. und 748 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{12}H_{13}NO$	Gefunden
C = 77,00 %	C = 77,17 %
H = 6,95 %	H = 6,87 %
N = 7,48 %	N = 7,62 %.

Das Pikrat, herzustellen, indem man die beiden konzentrierten alkoholischen Lösungen zusammengiesst, krystallisiert in kleinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 183° C.

Das Hydrochlorat, nur mit heisser konzentrierter HCl zu erhalten, gibt bald HCl ab und schmilzt zwischen 120—130° C.

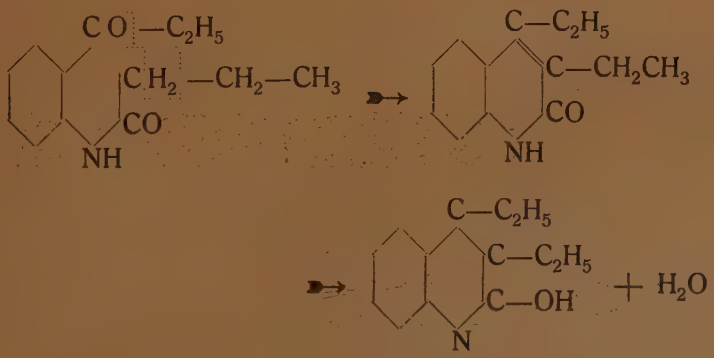
III. Kondensation von Butyryl-o-Amidopropiophenon.

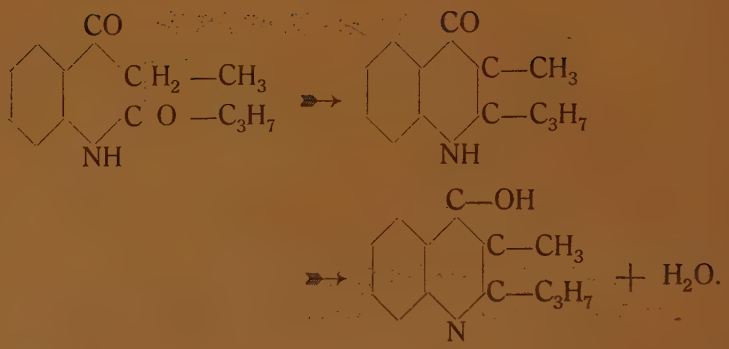
Die Kondensation von Butyrylamidopropiophenon schliesst sich bezüglich ihrer Ausführung eng an die vorigen beiden an; zur völligen Umsetzung ist aber ein 4 stündiges Kochen auf dem Drahtnetze erforderlich; bei kürzerer Kochdauer ist noch viel nicht angegriffenes Butyrylamidopropiophenon vorhanden, das beim Durchtreiben von Wasserdampf als milchige Flüssigkeit übergeht, erkennbar daran, dass beim Kochen mit Salzsäure Buttersäuredämpfe entweichen. Die mit Wasserdampf behandelte, alkalische Kondensationsflüssigkeit besitzt, solange sie noch warm ist, eine intensiv blaugrüne Färbung, die beim Erkalten in gelb übergeht.

Bei Verwendung von 11,0 Butyrylamidopropiophenon, die in 110 ccm Alkohol gelöst, nach und nach mit 150 ccm Wasser versetzt und mit einer konzentrierten Lösung von 2,5 NaOH gekocht wurden, waren 8,8 Rohprodukt = 88% der Theorie erhältlich.

Die Kondensation von Butyrylamidopropiophenon führt zu dem α-Oxy-β-Äthyl-γ-Äthylchinolin und zu dem γ-Oxy-α-Propyl-β-Methylchinolin nach folgenden Formeln:

1.

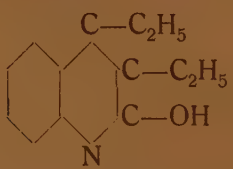


2. 

Man trennt die beiden isomeren Verbindungen von einander mit Zuhilfenahme ihrer salzsauren Salze in derselben Weise, wie dies bei den Kondensationsprodukten des Propionylamidopropiophenons des Näheren beschrieben ist.

Von der α-Oxyverbindung sind hiernach 33 % von der γ-Oxyverbindung 53 % des Rohproduktes zu erhalten.

I. α-Oxy-β-Äthyl-γ-Äthylchinolin



Der Körper ist leicht löslich in Benzol und Äther, sehr schwer in Wasser und Ligroin. Aus Alkohol krystallisiert er in langen, glasglänzenden, weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 174—175° C.

In seinem sonstigen Verhalten stimmt er mit den früher beschriebenen homologen Verbindungen überein.

Analyse:

0,1010 Substanz gaben = 0,2881 CO_2 und 0,0707 H_2O, 0,1513 Substanz gaben = 9,3 ccm N bei 16° C. und 761,5 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{13}H_{15}NO$	Gefunden
C = 77,61 %	C = 77,79 %
H = 7,41 %	H = 7,77 %
N = 6,96 %	N = 7,17 %.

Das Pikrat, darzustellen, indem man die alkoholischen Lösungen des Oxychinolins und der Pikrinsäure mit Wasser bis zur Trübung verdünnt, krystallisiert in kleinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 156—57° C.

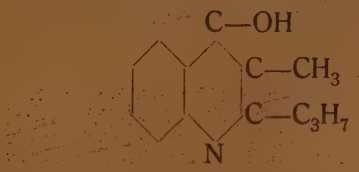
Das Platindoppelsalz fällt in langen roten Nadeln aus, wenn man seine Lösung in konzentrierter HCl mit nicht zu verdünnter Platinchloridlösung versetzt. Abgesaugt, mit Salzsäure gewaschen, über Kalistücken getrocknet, besitzen sie den Schmelzpunkt 194—95° C. und krystallisieren mit 1 Mol. Krystallwasser.

Platin- und Wasserbestimmung.

0,2699 Substanz verloren an Gewicht nach dem Erhitzen auf 110—120° C = 0,0520, und lieferten = 0,0678 Platin.

Berechnet für $(C_{13}H_{15}NOHCl)_2\ PtCl_4 + H_2O$	Gefunden
Pt = 23,87 %	Pt = 23,64 %
H_2O = 2,20 %	H_2O = 1,92 %.

2. γ-Oxy-β-Methyl-α-Propylchinolin



Schwer löslich in Benzol, Äther und Ligroin, krystallisiert es aus Alkohol in langen, weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 275° C. Bezüglich seines Verhaltens Salzsäure, Natronlauge und Eisenchlorid gegenüber, ist auf das früher Gesagte zu verweisen.

Analyse:

0,1525 Substanz gaben 9,2 ccm N bei 17° C. und 757 mm Barometerstand, 0,1007 Substanz gaben = 0,2574 CO_2 und 0,0689 H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{15}NO$	Gefunden
C = 77,61 %	C = 77,83 %
H = 7,46 %	H = 7,60 %
N = 6,96 %	N = 6,97 %.

Das Pikrat schmilzt bei 179° C.

Das Platindoppelsalz krystallisiert mit 2 Mol. Krystallwasser und schmilzt beim langsamen Erhitzen zwischen 201—02° C.

Platin- und Krystallwasserbestimmung.

0,1889 Substanz verloren beim Erhitzen auf 120° an Gewicht = 0,0085 und hinterliessen beim Glühen einen Rückstand von 0,0439 Pt.

Berechnet für $(C_{13}H_{15}NOHCl)_2PtCl_4 + 2\ H_2O$	Gefunden
Pt = 23,36 %	Pt = 23,24 %
H_2O = 4,32 %	H_2O = 4,5 %.

D. Reduktion der Oxychinolinverbindungen zu den Stammbasen und Nachweis der Stellung der Substituenten.

Dass in den durch die Kondensation erhaltenen Chinolinverbindungen ein Hydroxylgruppe vorhanden ist, ist dadurch als erwiesen zu betrachten, dass bei Behandlung mit Phosphorpentachlorid ein Chloratom ein und ein Sauerstoff- und Wasserstoffatom austreten.

Es erübrigt also noch zu prüfen, ob die Hydroxylgruppe tatsächlich, wie sich der Theorie nach voraussehen lässt, die α- und γ-Stellung einnimmt und es ist dabei von Wichtigkeit, dass dieser Nachweis wenigstens bei einem gleichzeitig entstehenden Oxychinolinpaare erbracht wird.

Die Art der angewandten Beweisführung ist folgende: Die bei der Kondensation von Acetylamidopropiophenon entstehenden Oxychinoline sind als α-Oxy-γ-Äthyl- und als ein γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin angesehen worden. Es entsprechen diesen Oxychinolinen zwei Stammbasen, die schon bekannt sind, das γ-Äthylchinolin und das α-β-Dimethyl-

chinolin. Gelingt es die beiden fraglichen Oxychinoline durch Reduktion in diese Stammbasen überzuführen, so ist damit sowohl erwiesen, dass sich die Hydroxylgruppe an der bezeichneten Stelle befindet, als auch, dass die Verteilung der Alkylgruppen in der angenommenen Weise stattfindet. Das Resultat hat die Erwartung bestätigt.

Zwar ist ja der angenommene Reaktionsverlauf teilweise auch schon durch die Identifizierung des einen Oxykörpers mit dem von *Konrad* und *Limpach* dargestellten γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin genügend begründet, doch habe ich wegen seines abweichenden Verhaltens den weiter unten zu besprechenden Reduktionsmitteln gegenüber und um festzustellen, dass durch dieselben eine weitere Veränderung, etwa eine Hydrierung, nicht stattfindet, auch diesen Körper der Reduktion unterworfen.

In gleicher Weise, wie ich in dem vorigen Abschnitte die allgemeinen Eigenschaften der Oxychinoline zusammenfassen konnte, so treten auch hier je nach Art des Oxychinolinkörpers charakteristische Unterschiede hervor und lassen sich die im folgenden ausgeführten Operationen und die dabei entstehenden Verbindungen zunächst von allgemeinen Gesichtspunkten aus betrachten.

Um zu den Stammbasen zu gelangen, wurde zunächst die Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt und letzteres dann durch starke Reduktionsmittel gegen Wasserstoff auszutauschen versucht.

Der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor mittelst Phosphorpentachlorid geht bei beiden Arten von Oxyverbindungen leicht von statten. Diese alkylierten Chlorchinolinbasen sind in ihren Anfangsgliedern feste Körper, mit Vermehrung des Kohlenstoffes in den Alkylgruppen sinkt ihr Schmelzpunkt und schliesslich werden sie ölig flüssig; in demselben Masse nimmt ihre Schwerflüchtigkeit mit Wasserdämpfen zu.

Bei den α-Oxykörpern ist das Chloratom bei weitem nicht so fest gebunden, wie bei den γ-Oxykörpern, eine

Eigenschaft, die bei dem Versuche, das Chloratom durch reduzierende Mittel gegen Wasserstoff auszutauschen, von Bedeutung ist.

Die Eliminierung des Chlores durch reduzierend wirkende Substanzen verursachte mancherlei Schwierigkeiten. Auch hierbei trat eine charakteristische Verschiedenheit der α- und γ-Oxyverbindungen in scharfer Weise hervor. Während die γ-Oxyverbindungen sich ausserordentlich widerstandsfähig gegen Reduktionsmittel verhielten, so dass es nur in einem Falle gelang, ein völlig halogenfreies Produkt zu erhalten, in allen übrigen Fällen vielmehr immer ein Gemenge von teils reduzierten, teils noch halogenhaltigen Körpern entstand, liess sich das Chloratom bei allen drei α-Oxychinolinen durch Reduktion in geeigneter Weise gegen Wasserstoff austauschen.

Es zeigte sich aber, dass, ganz allgemein, die Schwierigkeit der Reduktion mit Zunahme der Kohlenstoffatome in den Alkylgruppen steigt, dass bei den γ-Oxykörpern schon bei 3 Kohlenstoffatomen in den Seitenketten eine völlige Umsetzung mit Jodwasserstoff nicht mehr eintritt, dass die höher molekularen α-Oxykörper nur noch unter bestimmten Bedingungen auf Jodwasserstoff reagieren.

Eine Erklärung für dieses Verhalten ist gegeben durch den Hinweis auf den deutlich basischen Charakter der γ-Oxy- und den neutralen der α-Oxyverbindungen, dem es entspricht, wenn das elektronegative Chlor von ersteren fester gebunden wird.

Als wirksamstes Reduktionsmittel erwies sich Jodwasserstoff in der Anwendung, wie sie *Baeyer*[1]) durch Erhitzen der Chlorsubstituierten Chinoline mit von Jodwasserstoff gesättigtem Eisessig im geschlossenen Rohre gegeben hat; es war mit dieser Methode möglich sämtliche α-Chlorverbindungen zu reduzieren, dagegen versagte auch sie bei den höher alkylierten γ-Chlorverbindungen.

Die Methode von *Besthorn* und *Bywank*[1]), welche die Chlorsubstitutionsprodukte mit Jodwasserstoff, Jodkalium und

[1]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 31. 796, 2146.

amorphem Phosphor auf dem Sandbade längere Zeit erhitzen lassen, war weniger geeignet; bei den γ-Oxyverbindungen zeigte sie sich als ganz wirkungslos und von den α-Oxyverbindungen konnte sie auch nur das erste Glied vollständig enthalogenieren. Hierbei entstanden dann auch entweder Gemenge von halogenhaltigen und halogenfreien Produkten, oder aber es fand eine vollständige Auswechslung von Chlor durch Jod statt unter Bildung von Jodchinolinen.

Wenn durch Behandlung mit Jodwasserstoff nach der einen oder anderen Methode nicht zum Ziele zu gelangen war, so griff ich zur trockenen Destillation mit Zinkstaub.

Die durch Reduktion erhaltenen Stickstoffbasen hatten alle den dem Chinolin eigenen Geruch und ausgesprochen basischen Charakter. Die den α-Oxychinolinen entsprechenden sind flüssig, die den γ-Oxychinolinen entsprechenden sind fest.

Wenn auch vom theoretischen Standpunkte aus, nachdem an den beiden Oxychinolinen vom Acetylamidopropiophenon der Konstitutionsbeweis geliefert wird, zum Konstitutionsbeweis der übrigen Oxychinoline eine Reduktion zur Stammbase nicht erforderlich schien, so habe ich dieselbe doch ausgeführt, soweit die entstehenden Stammchinolinbasen noch nicht bekannt sind, da letzteren ihres event. Vorkommens wegen in natürlichen Produkten einiges Interesse zukommen dürfte.

I. Reduktion der bei der Kondensation von Acetyl-o-amidopropiophenon entstandenen Oxychinoline.

1. Reduktion von γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin zu α-β-Dimethylchinolin.

a) Einführung von Chlor an Stelle der Hydroxylgruppe.

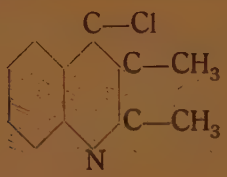
3,0 γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin werden mit 5,0 Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid, um die

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 31. 796, 2146.

Masse flüssig zu erhalten, im Ölbade auf 130—140° erhitzt, bis keine Salzsäure mehr entweicht, was nach ungefähr zwei Stunden erreicht ist. Das Reaktionsprodukt ist eine dunkle dickflüssige Masse, die beim Erwärmen mit Wasser schmilzt und nach dem Erkalten sich krystallinisch abscheidet. Man macht mit Natriumcarbonat alkalisch und leitet Wasserdampf durch, wobei ein im Kühler und Destillate bald erstarrendes Öl übergeht. Lässt man das Destillat einige Zeit stehen, so klärt es sich vollständig und man kann sämtliches Chlorprodukt ohne weiteres durch Absaugen erhalten. Für die völlige Umsetzung ist ein Überschuss von PCl_5 (das $1^1/_2$—2 fache der theoretischen Menge) erforderlich.

Das

γ-Chlor-α-β-Dimethylchinolin



ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Ligroin, Benzol und Schwefelkohlenstoff, unlöslich in Wasser; aus einer Mischung von Alkohol und Wasser krystallisiert es in feinen filzigen Nadeln, die unter Entwickelung von Gasbläschen bei 78° C. schmelzen. Der Schmelzpunkt ist nicht sehr scharf, wenn man längere Zeit bei einer niedrigeren Temperatur erhitzt hat, kann die Zersetzung auch unter 78° C. eintreten. Es besitzt einen charakteristischen, scharfen Geruch und verursacht auf der Haut Jucken. Ausbeute = 85 %.

Analyse:

1. Stickstoffbestimmung mit Bleichromat; 0,1504 Substanz gaben bei 22° C. und 744 mm Barometerstand = 10 ccm N.

2. Chlorbestimmung nach Carius 0,1230 Substanz lieferten = 0,0905 AgCl.

Berechnet für $C_{11}H_{11}NCl$	Gefunden:
N = 7,32 %	N = 7,37 %
Cl = 18,53 %	Cl = 18,27 %.

b) Reduktionsversuche mit Jodwasserstoff.

Nach der Methode von *Besthorn* und *Bywank* wurden 2,0 γ-Chlor-α-β-Dimethylchinolin mit 2,0 Jodkalium, 23,0 Jodwasserstoff (sp. Gew. 1,7) und 1,3 amorphem Phosphor ca. 20 Stunden am Rückflusskühler auf dem Sandbade gekocht. Beim Erkalten schieden sich gelbe Krystalle aus. Man löst in heissem Wasser, filtriert vom Phosphor ab, macht mit Natronlauge alkalisch und äthert aus. Die nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende weisse Masse hatte keinen konstanten Schmelzpunkt. Die erwartete Chinolinbase hatte sich nur zum kleinsten Teile gebildet, der Hauptsache nach lag ein Gemenge von Produkten vor, die nach der qualitativen Untersuchung sowohl Chlor als auch Jod enthielten. Die Verschiedenartigkeit der Zusammensetzung des Reaktionsproduktes war auch schon äusserlich zu erkennen; in dem Kolben waren nach der Einwirkung des Jodwasserstoffes sowohl lange, als kurze gelbe Nadeln vorhanden, die in Wasser ungleich löslich waren und von einander getrennt, nach Zersetzung mit Natronlauge Produkte ergaben, die nach wie vor starke Halogenreaktion zeigten. Dass die Reduktion aber auch bis zur Chinolinbase fortgeschritten war, konnte man ersehen, wenn man Wasserdampf einleitete, wobei im Destillate eine geringe Menge eines Körpers zu erhalten war, der absolut halogenfrei war und durch seinen Schmelzpunkt sich als das gesuchte α-β-Dimethylchinolin verriet.

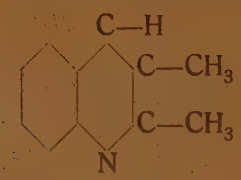
Waren durch die Methode von *Besthorn* und *Bywank* auch bei verschiedener Versuchsabänderung, indem ich teils noch einmal solange kochte, teils ein grösseres Quantum und eine stärkere Jodwasserstoffsäure anwendete, teils im geschlossenen Rohre erhitzte, keine halogenfreien Produkte zu

erhalten, so gelang jedoch die Reduktion nach dem Verfahren von *Baeyer.*

1 g γ-Chlor-α-β-Dimethylchinolin wurde mit 25,0 Eisessig, der mit Jodwasserstoff völlig gesättigt ist, im geschlossenen Rohre 10 Stunden lang auf 275° erhitzt. Das ausgeschiedene Jod wurde mit schwefliger Säure weggenommen, die Lösung alkalisch gemacht und die Chinolinbase mit Wasserdampf übergetrieben, die in dem Destillate alsbald erstarrte. Ein 8 stündiges Erhitzen auf 240° C., wie es *Baeyer* vorschreibt, ist hierbei nicht genügend, die Reduktion ist dann zwar grösstenteils schon vollendet, doch haften dem Produkte immer noch geringe Mengen eines Halogenkörpers an. Es ist dies, wie früher schon erwähnt, der einzige Fall, in welchem die Reduktion eines γ-Oxykörpers nach der Jodwasserstoffmethode gelang.

Das

α-β-Dimethylchinolin



ist früher von *Rohde*[1]) durch Einwirkung von Anilin auf Tiglinaldehyd bei Gegenwart von konz. HCl, sowie von *Friedländer* und *Eliasberg*[2]) bei der Kondensation von Aminobenzaldehyd mit Methyläthylketon dargestellt worden. Ersterer gibt den Schmelzpunkt bei 66° C., letztere bei 67—68° C. an; der von mir zur Schmelzpunktsbestimmung benutzte Krystall, aus Ligroin umkrystallisiert, war vollständig durchsichtig und regelmässig und hatte einen scharfen Schmelzpunkt bei 69° C. Im übrigen entsprach das Verhalten des Körpers den Litteraturangaben, so lag der Schmelzpunkt des

---

[1]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 20. 1912.
[2]) Ber. d, deutsch. ch. Ges. 22. 269.

Pikrates bei 225° C., der des Sulfates bei 235° C. *Friedländer* und *Eliasberg* geben kein Analysenresultat an; die Verbrennung von *Rohde* differiert nicht unerheblich in Bezug auf den Kohlenstoffgehalt von der theoretischen Berechnung; er führt dies auf die Schwerverbrennlichkeit der Substanz zurück. Letzteres kann ich nur bestätigen, wie überhaupt auch alle anderen in meiner Arbeit vorkommenden Chinolinverbindungen so schwer verbrennlich waren, dass die Elementaranalyse nur im Sauerstoffstrom oder bei Vermischung der Substanz mit Kupferoxyd zu Ende geführt werden konnte. Verbrennung im Bajonetterohr mit CuO gemischt:

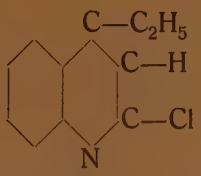
0,1009 Substanz gaben = 0,0681 H_2O und 0,3110 CO_2

Berechnet für $C_{11}H_{11}N$	Gefunden:
H = 7,00 %	H = 7,50 %
C = 84,07 %	C = 84,06 %.

2. Reduktion von α-Oxy-γ-Äthylchinolin zu γ-Äthylchinolin.

Das

α-Chlor-γ-Äthylchinolin



erhält man in der gleichen Weise, wie früher beschrieben, beim Erhitzen von 2,6 α-Oxy-γ-Äthylchinolin mit einem Überschuss (8,0) PCl_5 und etwas $POCl_3$ im Ölbade auf 130—140° C. in 80 % Ausbeute. Es ist mit Wasserdämpfen leicht flüchtig und erstarrt im Destillate zu einer Krystallmasse. Aus Ligroin krystallisiert es in schönen, farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 76—77° C. und ist in den gewöhnlichen Lösungsmitteln leicht löslich.

Stickstoffbestimmung: 0,1503 Substanz gaben bei 18° C. und 756 mm Barometerstand = 10 ccm N.

Chlorbestimmung: 0,1291 Substanz lieferten = 0,0974 AgCl.

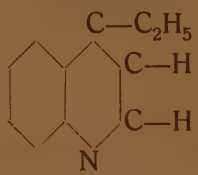
Berechnet für $C_{11}H_{10}NCl$	Gefunden:
N = 7,32 %	N = 7,64 %
Cl = 18,53 %	Cl = 18,72 %.

Wie im allgemeinen bei den α-Chlorchinolinen die Auslösung des Chloratomes durch Jodwasserstoff auf geringere Schwierigkeiten stösst, so vollzieht sich hier speziell der Austausch am leichtesten, und er lässt sich hier nach der Methode von *Besthorn* und *Bywank*, die sonst in allen anderen Fällen versagte, ausführen.

1 gr des Chlorproduktes wird mit 1,0 KJ, 15,0 HJ (sp. Gew. 1,7) und 1,0 amorphem Phosphor 20 Stunden lang auf dem Sandbade erhitzt. Nachdem man das in gelben Nadeln ausgeschiedene jodwasserstoffsaure Salz der Chinolinbase in heissem Wasser gelöst, vom Phosphor abfiltriert und mit Natronlauge zerlegt hat, erhält man durch Ausäthern die ölig-flüssige, vollständig halogenfreie Chinolinbase.

Dieselbe ist identisch mit dem schon von *Rehrer*[1]) dargestellten

γ-Äthylchinolin



Zur Kontrolle des Siedepunktes reichte die zur Verfügung stehende Menge nicht aus; *Rehrer*'s sonstige Angaben fand ich bestätigt durch den Schmelzpunkt des aus Wasser umkrystallisierten Quecksilberdoppelsalzes bei 153—154° C., sowie den des Platinates bei 204° C.

Mit dem Nachweise, dass bei der Reduktion von γ-Oxy-α-β-Dimethylchinolin und von α-Oxy-γ-Äthylchinolin α-β-Di-

[1]) Ber. d. deutsch. ch. Ges. 19. 2999.

methylchinolin bezw. γ-Äthylchinolin entsteht, hat die theoretische Voraussetzung des Kondensationsverlaufes seine experimentelle Bestätigung gefunden.

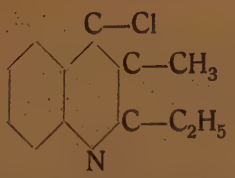
Im Folgenden werde ich nun auch noch das Verhalten der übrigen Oxychinoline diesen beiden Reduktionsmethoden gegenüber prüfen und die noch unbekannten Stammchinolinbasen näher charakterisieren.

II. Reduktion der bei der Kondensation von Propionyl-o-amidopropiophenon entstandenen Oxychinoline.

I. Reduktionsversuche am γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin.

Die Einführung des Chloratomes an Stelle der Hydroxylgruppe mittelst PCl_5 erfolgt in derselben Weise, wie in den früheren Fällen. Die Reaktionsmasse bleibt halbflüssig und ist mit Wasserdämpfen schwerer flüchtig, wie die vorauf-gegangenen Analoga. Die gelben Öltropfen im Destillate erstarren bei gewöhnlicher Temperatur nicht. Handelt es sich um eine quantitative Gewinnung, so äthert man das mit NaCl gesättigte Destillat aus (Ausbeute = 77 % der Theorie), will man aber analysenreines Material erhalten, so stellt man das Destillat in Eiswasser, wobei die Tropfen erstarren und saugt unter Eiskühlung kräftig ab; das Produkt ist so ohne jede weitere Reinigung zur Analyse geeignet. Das

γ-Chlor-α-Äthyl-β-Methylchinolin



ist im erstarrten Zustande ein gelblichweisser Körper; es schmilzt schon bei Handwärme zwischen 22—23° C. zu einem gelben Öle und ist leicht löslich in den gewöhnlichen Lösungsmitteln.

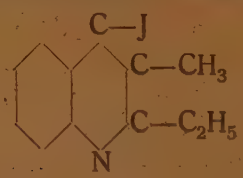
Chlorbestimmung: 0,1187 Substanz gaben = 0,0829 AgCl.

Stickstoffbestimmung: 0,1833 Substanz gaben bei 21° C. und 762 mm Barometerstand = 11,4 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_{12}NCl$	Gefunden:
Cl = 17,27 %	Cl = 17,33 %
N = 6,81 %	N = 7,10 %.

Sein Halogenatom ist viel fester gebunden, wie bei dem niedrigeren Homologen und lässt sich durch keine der beiden Jodwasserstoffreduktionsmethoden gegen Wasserstoff austauschen. Nach der Jodwasserstoff-Eisessigmethode beim Erhitzen im geschlossenen Rohre, entstehen ähnliche Mischungen von teils reduzierten, teils nicht reduzierten Produkten, wie sie früher erwähnt worden sind, nach dem anderen Verfahren, beim Erhitzen mit HJ auf dem Sandbade tritt eine äquivalente Menge Jod an Stelle des Chlors. Es bildet sich das

α-Äthyl-β-Methyl-γ-Jodchinolin



Dasselbe ist leicht löslich in Äther und Benzol und krystallisiert aus Alkohol in feinen, langen, weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 64—65° C.

Jodbestimmung: 0,1119 Substanz gaben 0,0887 AgJ.
Berechnet für $C_{12}H_{12}NJ$ = 42,66 % Jod;
gefunden = 42,84 % Jod.

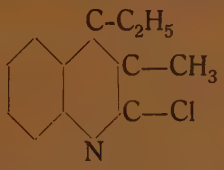
Von einer Weiterverfolgung der Reduktionsversuche am γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin durch Destillation mit Zinkstaub habe ich Abstand genommen, da die zugehörige Chinolinbase schon von *Doebner* und *Miller* (Ber. d. deutsch. ch. Ges. 17, 1714) dargestellt worden ist.

2. Reduktion von α-Oxy-β-Methyl-γ-Äthylchinolin zu β-Methyl-γ-Äthylchinolin.

Die Eingangs dieses Abschnittes erwähnte Steigerung der Widerstandsfähigkeit gegen Jodwasserstoff als Reduktionsmittel mit Vergrösserung der Alkylgruppen liess sich hier deutlich erkennen; während das α-Oxy-γ-Äthylchinolin sich durch Erhitzen seines Chlorderivates mit HJ auf freier Flamme glatt in γ-Äthylchinolin überführen liess, war hier bei dem α-Oxy-β-Methyl-γ-Äthylchinolin eine Auslösung des Chloratomes gegen H auf diese Weise nicht mehr zu erreichen, es bedurfte dazu der kräftigeren Einwirkung durch Erhitzen mit HJ-Eisessig im zugeschmolzenen Rohre.

Das Chlorderivat

α-Chlor-β-Methyl-γ-Äthylchinolin



wurde in der gleichen Weise, wie früher angegeben, mit überschüssigem PCl_5 und $POCl_3$ dargestellt. Ausbeute 91—92%. Es ist sehr leicht löslich in Äther und Benzol, weniger leicht in Alkohol und krystallisiert aus Ligroin in farblosen vierseitigen Tafeln vom Schmelzpunkt 72—73° C.

1. Chlorbestimmung 0,1322 Substanz gaben = 0,0898 AgCl.

2. N-Bestimmung 0,1515 Substanz lieferten = 9,4 ccm N bei 16° C. und 757 mm Barometerstand.

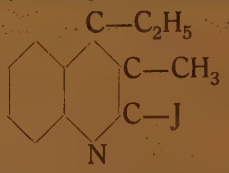
Berechnet für $C_{12}H_{12}NCl$. Gefunden

N = 6,81%; Cl = 17,27% N = 7,20%; Cl = 16,84%.

Beim Versuche das α-ständige Chlor nach der Methode von *Besthorn* und *Bywank* durch Wasserstoff zu substituieren, zeigte sich nun dieselbe Erscheinung wie bei den Reduktionsversuchen am γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin: Chlor tritt aus und an seine Stelle setzt sich Jod.

Das dabei entstehende

α-Jod-β-Methyl-γ-Äthylchinolin



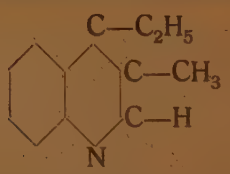
krystallisiert aus Alkohol in Gestalt gelblich weisser Blättchen, die bei 103° C. schmelzen, in Wasser unlöslich, in allen übrigen Lösungsmitteln leicht löslich sind. Seine Analyse stimmt mit der Formel $C_{12}H_{12}NJ$ überein.

1. Stickstoffbestimmung 0,1041 Substanz gaben = 4,6 ccm N bei 17° C. und 754 mm Barometerstand.

2. Jodbestimmung 0,1197 Substanz gaben = 0,0953 AgJ.

Berechnet	Gefunden
J = 42,66%; N = 4,72%	J = 42,94%; N = 5,08%.

β-Methyl-γ-Äthylchinolin



Genügte die Jodwasserstoffeinwirkung auf freier Flamme nicht zur Verdrängung des Halogens, so gelang dieselbe beim 12stündigen Erhitzen von 1,0 des α-Chlorproduktes mit 30,0 HJ-Eisessig im zugeschmolzenen Rohr auf 260°. Der Rohrinhalt ist eine schmierige, durch Ausscheidung von Jod braunschwarz gefärbte Masse. Nach Entfärbung mit schwefliger Säure setzt man die Base mit NaOH in Freiheit und leitet Wasserdampf durch, wobei sie rasch übergeht in Gestalt gelber Tropfen. Nach Sättigen des Destillates mit reinem Kochsalz äthert man aus; die in dem Äther enthaltene Base führt man mit verdünnter H_2SO_4 in ihr

schwefelsaures Salz über, schüttelt die wässerige Lösung desselben solange mit Äther aus, bis sich letzterer nicht mehr färbt, macht dann wieder alkalisch und entzieht jetzt mit Äther die freigemachte Base. Durch diese zweifache Reinigung, einmal mit Wasserdampf, und dann nach Art der Alkaloidbestimmung, durch Ausschütteln der sauren Lösung mit Äther, erhält man die Chinolinbase in reinem Zustande. Nach Verdunsten des Äthers trocknet man sie über Chlorcalcium und Ätzkali. Das β-Methyl-γ-Äthylchinolin, bis jetzt noch nicht dargestellt, ist ein gelbes, wie Chinolin riechendes, an der Luft Kohlensäure anziehendes Öl. Der Siedepunkt im Vacuum bei 27—28 mm Barometerdruck bestimmt, liegt zwischen 172 und 173° C. Es sei erwähnt, dass nur ein geringes Quantum etwa 2,0 zur Siedepunktsbestimmung zur Verfügung stand; das Thermometer stieg rasch auf 172° C. und blieb dort längere Zeit stehen; das Öl ging rasch über.

Analyse:

0,1170 Substanz ergaben = 0,3610 CO_2 und 0,0780 H_2O.

0,1740 „ „ = 12,6 ccm N bei 17° C. und 756 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{12}H_{13}N$	Gefunden
C = 84,21%	C = 84,15%
H = 7,60%	H = 7,41%
N = 8,18%	N = 8,35%.

Das Pikrat krystallisiert in feinen, filzigen Nadeln vom Schmelzpunkt 196—97° C.

Das Platinat bildet rotgelbe Nadeln, die bei 230° Zersetzung erleiden.

Platinbestimmung: 0,1405 des Platinates gaben = 0,0367 Pt.

Berechnet für $(C_{12}H_{13}NHCl)_2PtCl_4$	Gefunden
Pt = 25,11%	Pt = 25,11%.

III. Reduktion der bei der Kondensation von Butyryl-o-amidopropiophenon entstandenen Oxychinoline.

1. Reduktionsversuche am γ-Oxy-αPropyl-β-Methylchinolin.

Jodwasserstoff hat sich bei den höher homologen in γ-Stellung chlorsubstituierten Alkylchinolinen, auch in seiner wirksamsten Form, durch Erhitzen im geschlossenen Rohre, als unzureichend zur völligen Entfernung des Halogenes erwiesen.

Um nun zu dem noch unbekannten α-Propyl-β-Methylchinolin zu gelangen, versuchte ich die Reduktion durch trockene Destillation mit Zinkstaub zu bewerkstelligen; es war mir aber nicht möglich, da die Ausbeuten bei dieser pyrogenen Methode viel zu wünschen übrig liessen und mir von dem Ausgangsmaterial nur ca. 8—10,0 zur Verfügung standen, ausserdem noch die Hauptreaktion durch Nebenreaktionen erheblich beeinflusst wurde, eine grössere für die nähere Charakterisierung der Verbindung erforderliche Menge an Chinolinbase zu erhalten, so dass ich mich mit einigen wenigen Angaben bescheiden muss.

Die Beschickung der bajonetteförmig ausgezogenen Verbrennungsröhre ist derart, dass auf eine ca. 10 cm lange Schicht Bimsteinzink eine lockere Mischung von 1 Gramm der Oxychinolinbase mit ca 20,0 Zinkstaub folgt, und der übrige Teil der Röhre mit Bimsteinzink angefüllt ist. Man bringt die Röhre auf einen schiefgestellten Verbrennungsofen, verdrängt die Luft durch einen trockenen Wasserstoffstrom und erhitzt dann zuerst die Bimsteinschichten und dann nach und nach die Mischung mit Zinkstaub. Die Durchleitung von Wasserstoff dauert während der Erhitzung fort; durch Verbindung der Vorlage mit der Wasserstrahlluftpumpe destillierte ich unter vermindertem Druck.

Das ablaufende Öl besitzt eine braunrote Farbe und einen lebhaften chinolinähnlichen Geruch und ist stark verunreinigt.

Der Gang der Weiterverarbeitung war folgender: Das Öl wurde zunächst mit Wasserdampf behandelt, im Destillate mit Äther aufgenommen und nach dem Verdunsten desselben aus einem Fraktionskolben im Vakuum destilliert; der Siedepunkt war höchst unregelmässig zwischen 130—170° C. Es konnten dabei zwei Fraktionen unterschieden werden:

Die Fraktion von ca. 150° C. ab erstarrte beim Abkühlen in einer Kältemischung zu einer halbfesten Masse, die mit Wasserdampf behandelt langsam überging und teilweise im Kühler sich im festen Zustande abschied.

Die Fraktion von ca. 130—150° war durch Abkühlen nicht zum Erstarren zu bringen und war mit Wasserdämpfen leichter flüchtig wie die andere.

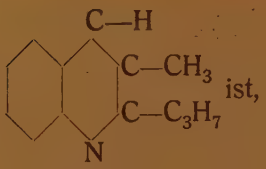
Die Fraktion von 150° ab wurde mit verdünnter H_2SO_4 versetzt und mit Äther ausgeschüttelt, wobei der grösste Teil in den stark blau schillernden Äther überging; beim Verdunsten desselben hinterblieb eine bald erstarrende Masse, die keinen Chinolingeruch besass.

Die Fraktion von 120—150° verhielt sich gerade umgekehrt; die Hauptmenge verblieb in der schwefelsauren Lösung und ist nach Versetzen mit NaOH durch Ausschütteln mit Äther als ein stark chinolinartig riechendes Öl zu gewinnen.

Daraus geht hervor, dass bei der Zinkstaubdestillation der Hauptsache nach zwei verschiedene Körper sich bilden; der eine besitzt einen höheren Siedepunkt, krystallisiert leicht, ist mit Wasserdämpfen schwerer flüchtig und ist in verdünnter H_2SO_4 unlöslich; der andere Körper siedet niedriger, ist mit Wasserdämpfen leicht flüchtig und ist in verdünnter H_2SO_4 löslich.

Die Annahme, dass der in Schwefelsäure lösliche chinolinartig riechende Körper das

α-Propyl-β-Methylchinolin



ist,

ist wohl berechtigt, doch ist die Substanz so, wie sie durch Verdampfen des Äthers als ein gelbes Öl gewonnen wird, noch nicht rein. Bei längerem Stehen in der Kälte schieden sich derbe Stücke aus, die leicht löslich sind in Äther, Alkohol, Benzol und Schwefelkohlenstoff und aus Ligroin in 4eckigen Tafeln mit einem Schmelzpunkt von 59° C. krystallisieren.

Das von den Krystallen abgegossene Öl hatte nunmehr einen Siedepunkt bei 22 mm Barometerdruck zwischen 140—150° C. und lieferte nach der Destillation durch starkes Abkühlen abermals einige Krystalle. An zur Analyse geeignetem Material liess sich nur so viel herausbringen, dass damit knapp eine Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmung ausgeführt werden konnte.

Aus 0,0719 Substanz bildeten sich = 0,0478 H_2O und 0,2214 CO_2, das entspricht = 83,98% C und 7,39% H. Der Rechnung nach enthält α-Propyl-β-Methylchinolin $C_{13}H_{15}N$ = 84,32% C, und 8,11 H.

Für die Herstellung des pikrinsauren Salzes wurde ein Teil des nicht erstarrenden Öles benutzt; trotz Umkrystallisieren war aber dessen Schmelzpunkt nicht scharf, er lag zwischen 170—75° C.

Das Platindoppelsalz, aus gereinigtem Material hergestellt, zersetzt sich bei einer Temperatur von 228° C. Platinbestimmung. 0,0958 des Platindoppelsalzes enthielten = 0,0243 Pt.

Berechnet für = $(C_{13}H_{15}NHCl)_2PtCl_4$	Gefunden
Pt = 24,95%	Pt = 25,36%

Auf eine nähere Untersuchung des zweiten bei der Zinkstaubdestillation entstehenden Körpers, der in verdünnter Schwefelsäure sich nicht löste, konnte ich nicht eingehen, da mir nur einige Zehntelgramme davon zur Verfügung standen. Er ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich und krystallisiert aus einer Mischung von Methylalkohol und Wasser in weissen, fettglänzenden Blättchen aus, die an der Luft mit der Zeit schwarz werden. Der Schmelzpunkt war unscharf, zwischen 65—70° C.

Vermutungsweise gehört der Körper der Indolreihe an, da er einige für Indolverbindungen charakteristische Reaktionen zeigt; so gibt er die Fichtenspahnreaktion, ferner entsteht in Eisessig gelöst, mit Natriumnitrit versetzt ein dunkelroter Niederschlag, der in Wasser wieder löslich ist.

In quantitativer Hinsicht entstanden von den beiden Körpern bei der Zinkstaubdestillation ungefähr gleiche Teile, doch war die Ausbeute, jedenfalls abhängig von der Zersetzungstemperatur und der Art des Erhitzens, wechselnd.

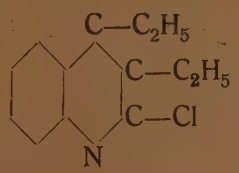
2. Reduktion von α-Oxy-β-Äthyl-γ-Äthylchinolin zu β-Äthyl-γ-Äthylchinolin.

Wie bei den beiden früheren α-Oxychinolinen, so liess sich auch bei dieser α-Oxyverbindung die Hydroxylgruppe bezw. das α-ständige Chloratom durch H mittelst HJ ersetzen.

Die gesteigerte Reduktionsschwierigkeit zeigte sich dabei darin, dass eine vollständige Entchlorung nur durch ein längeres und höheres Erhitzen im geschlossenen Rohre zu erreichen war.

Die Darstellung des

α-Chlor-β-Äthyl-γ-Äthylchinolins



mit PCl_5 und $POCl_3$ erfolgt wie früher angegeben. Die Chloreinführung erfordert ein etwas längeres Erhitzen, doch darf damit nicht zu lange fortgefahren werden, weil das Präparat sonst immer unreiner wird. Mit Wasserdämpfen ist es erheblich schwerer flüchtig, wie die übrigen Chlorkörper und erstarrt im Destillate auch beim Abkühlen nicht. Man sättigt das Destillat mit Kochsalz und äthert aus; die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Das erhaltene Öl ist in verdünnter H_2SO_4 löslich und wird durch Natronlauge wieder ausgefällt. Zur völligen Reinigung schüttelt man in saurer Lösung mehrmals mit Äther aus, fällt dann mit Alkali und äthert wiederholt aus.

Das α-Chlor-β-γ-Diäthylchinolin ist ein dickes gelbes Öl mit einem Siedepunkt zwischen 203—205° C bei 24—25 mm Barometerstand.

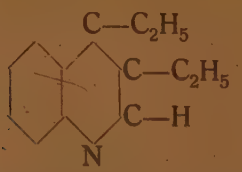
Chlorbestimmung 0,1399 Substanz gaben = 0,0914 AgCl.

Berechnet für $C_{13}H_{14}NCl$	Gefunden
Cl = 16,16 %	Cl = 16,22 %.

Die Ausführung der Reduktion von α-Chlor-β-γ-Diäthylchinolin nach der Jodwasserstoff-Eisessigmethode richtet sich nach dem früher Gesagten. Eine völlständige Entchlorung ist aber nur dann herbeizuführen, wenn man mindestens 15 Stunden lang erhitzt und mit der Temperatur auf 295° steigt. Die Ausbeute beträgt = 74—75 % der Theorie.

Das so erhaltene

β-Äthyl-γ-Äthylchinolin



ist noch unbekannt, es stellt eine gelbe, ölige Flüssigkeit dar, die mit Wasserdämpfen sehr leicht flüchtig ist und im Vakuum bei 25 mm Barometerstand zwischen 177—78° C

unzersetzt destilliert. Um es zu reinigen, treibt man es nach obiger Gewinnung zunächst mit Wasserdämpfen über und schüttelt es dann in saurer und alkalischer Lösung aus, wie beim β-Äthyl-γ-Äthylchinolin angegeben worden ist.

Analyse:

0,0973 Substanz gaben = 0,3002 CO_2 und 0,0708 H_2O
0,1397 Substanz gaben = 9,2 ccm N bei 18° C und 752 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{13}H_{15}N$	Gefunden
C = 84,32 %	C = 84,14 %
H = 8,11 %	H = 8,08 %
N = 7,57 %	N = 7,53 %.

Das Pikrat krystallisiert in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 179° C.

Das Platindoppelsalz krystallisiert in gelbroten Nadeln, ohne Krystallwasser; bei schnellerem Erhitzen tritt Zersetzung bei 230° C ein; dasselbe findet aber auch statt, wenn man die Temperatur einige Zeit auf 226° C erhält.

Platinbestimmung. 0,0614 Substanz lieferten = 0,0153 Pt.

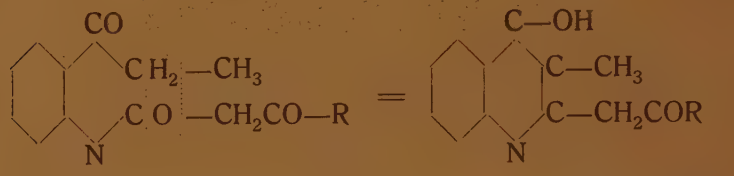
Berechnet für $(C_{13}H_{15}NHCl)_2PtCl_4$	Gefunden
Pt = 24,95 %	Pt = 24,92 %

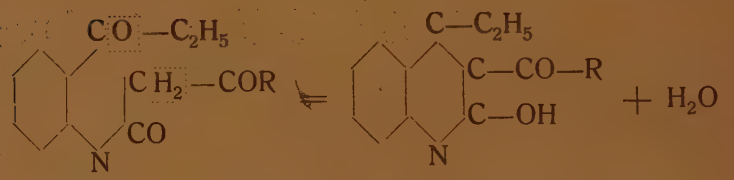
E. Einwirkung von o-Amidopropiophenon auf Ketonsäuren und Malonsäureester.

Fettsäurederivate des o-Amidopropiophenons reagieren, wie gezeigt wurde, bei der Kondensation mit Natronlauge derart, dass teils das Sauerstoffatom des Carbonylrestes mit zwei H atomen des Säurerestes, teils umgekehrt das O atom des Säurerestes mit zwei H atomen der Carbonylgruppe sich verbindet, und dass dann α- und γ-Oxychinoline nebeneinander gleichzeitig entstehen.

Anders verhält sich das o-Amidopropiophenon Ketonsäuren von der allgemeinen Formel RCO—CH_2COOR gegenüber. Man könnte wohl erwarten, dass in analoger Weise

sich zunächst wieder eine Anilidoverbindung bildet, welche dann bei gleichartigem Kondensationsverlaufe eine α- und γ-Oxysubstituierte Chinolinbase entstehen liesse:

1.


2.


dies ist jedoch nicht der Fall, es beteiligt sich vielmehr ausschliesslich nur die sehr bewegliche CH_2 Gruppe dieser Körperklasse an der Ringschliessung, woraus dann nur Verbindungen zweiter Art hervorgehen können.

Während die Fettsäureamide des o-Amidopropiophenons leicht und quantitativ zu erhaltende Körper waren, entstehen die entsprechenden Zwischenverbindungen mit Ketonsäuren meistens nicht, eine Operation die durch Erhitzen mit den Estern dieser Säuren im Ölbade ausgeführt wird. Mit der Alkoholabspaltung ist auch meistens gleichzeitg Wasserabspaltung verbunden, die den Ringschluss herbeiführt; es ist dies bei der zur Einleitung der Reaktion erforderlichen verhältnissmässig hohen Temperatur, der Reaktionsfähigkeit der Ketonsäureester und der ohnedies vorhandenen grossen Neigung zum Ringschlusse erklärlich. Bemerkenswert und auf die verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit hindeutend aber ist, dass die Anilidozwischenverbindung nur bei der Einwirkung des grösser molekularen Benzoylessigesters zu isolieren war, bei der Einwirkung von Acetessigester dagegen nicht.

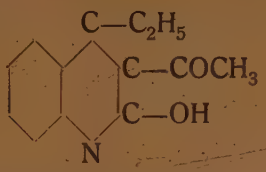
Die Ausbeuten sind hier nicht so quantitativ wie bei den früheren Kondensationsversuchen, was mit der Leichtzersetzlichkeit der Ketonsäureester zusammenhängen mag.

I. Acetessigester und o-Amidopropiophenon.

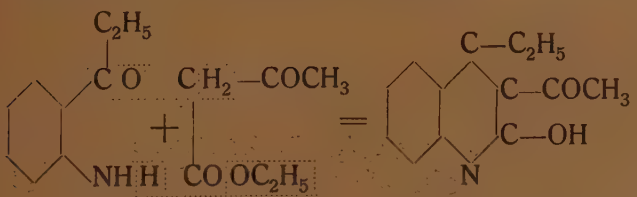
Molekulare Mengen von Acetessigester und o-Amidopropiophenon werden im Ölbade $^1/_2$ Stunde lang auf 160—65° C. erhitzt; bei ca. 150° C. tritt die Reaktion ein, indem Alkohol zu entweichen beginnt, bemerkbar am Geruche und der Entzündbarkeit. Man kühlt das Reaktionsgemisch in kaltem Wasser ab, wobei es zähflüssig wird, gibt einige Tropfen Alkohol zu und schüttelt kräftig um, bis die ganze Masse krystallinisch erstarrt. Den noch anhängenden Acetessigester kann man leicht durch Auswaschen mit Äther entfernen, in welchem die Krystallmasse sich nur wenig löst.

Der Körper ist das

α-Oxy-β-Acetyl-γ-Äthylchinolin



entstanden nach folgender Gleichung:



$+ H_2O + C_2H_5(OH)$

dass die Anilidoverbindung nicht vorliegt, geht schon aus seinem hohen Schmelzpunkte 198—99° C. aus Alkohol umkrystallisiert hervor, desgleichen aus seiner Unveränderlichkeit

beim Kochen mit Natronlauge in alkoholisch-wässeriger Lösung. Bemühungen das Anilid zu erhalten, indem die Reaktion teils bei möglichst niedriger Temperatur ausgeführt, teils unterbrochen wurde, waren erfolglos; als Resultat kam immer obiger Körper heraus. Auch die Ausbeute, die sich zwischen 50—60 % bewegte, liess sich nicht wesentlich erhöhen; in den ätherischen Auszug ging der Menge nach ein den fehlenden Prozenten entsprechendes Quantum von o-Amidopropiophenon über, vermengt mit zersetztem Acetessigester.

Anderseits war aber auch nur die eine Chinolinverbindung entstanden, in den Mutterlaugen liess sich durch bis zuletzt fortgesetzte Krystallisation ein anderer Körper nicht auffinden.

Das α-Oxy-β-Acetyl-γ-Äthylchinolin krystallisiert aus Alkohol in weissen, feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 198—99° C, die in Wasser, Äther und Ligroin schwer, in heissem Benzol und Eisessig leichter löslich sind.

Analyse:

0,1170 Substanz gaben = 0,3110 CO_2 und 0,064 H_2O, 0,1148 Substanz gaben = 6,6 ccm N bei 16° C und 761 mm Barometerstand.

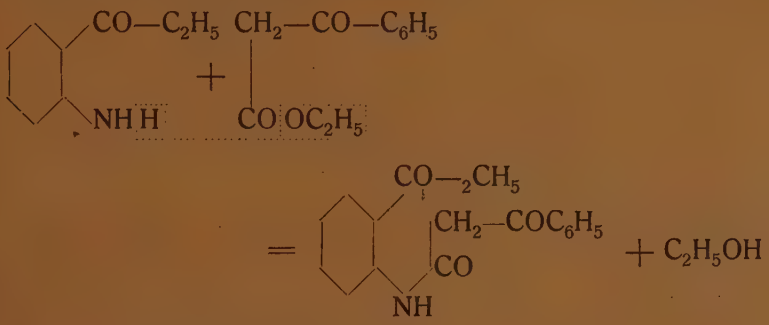
Berechnet für $C_{13}H_{13}NO_2$	Gefunden
C = 72,55 %	C = 72,49 %
H = 6,04 %	H = 6,01 %
N = 6,51 %	N = 6,79 %.

Die schwach basischen Eigenschaften, die den früher erwähnten α-Oxychinolinen zukommen, sind durch den Eintritt der sauren Gruppe ganz aufgehoben; es geht weder mit verdünnter noch konzentrierter HCl eine Verbindung ein, noch ist es fähig ein Pikrin- und Platindoppelsalz zu bilden; auch waren weder das Hydrazon noch das Oxim trotz der vorhandenen Ketongruppe zu erhalten. Übereinstimmend mit den übrigen α-Oxychinolinen bleibt ferner auch die rote Färbung auf Zusatz von Eisenchloridlösung aus. Dagegen macht sich ein deutlich saurer Charakter bemerkbar, durch

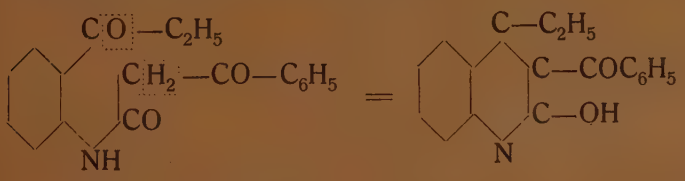
Bildung eines Salzes mit Natronlauge, in der der Körper sich ziemlich leicht löst.

II. Benzoylessigester und o-Amidopropiophenon.

Die Einwirkung von Benzoylessigester auf o-Amidopropiophenon verläuft in zwei deutlich von einander getrennten Phasen; zunächst tritt ein Molekul Alkohol aus unter Bildung der Anilidverbindung:



die dann bei weiterem Erhitzen Wasser abgibt und in α-Oxy-β-Benzoyl-γ-Äthylchinolin übergeht:



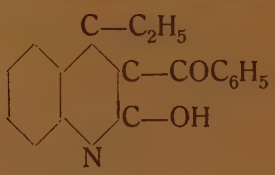
Die Reaktion verläuft aber keineswegs quantitativ in diesem Sinne, vielmehr findet auch hier, wie bei der Einwirkung von Acetessigester, Alkohol und Wasseraustritt zu gleicher Zeit statt und nur bei besonders günstigen Bedingungen glückt es das Zwischenproduckt festzulegen.

Man erhitzt gleiche Molekulargewichte Benzoylessigester (2,0) und Amidopropiophenon (1,5) im Ölbade bis eine Reaktion eintritt, was bei ca. 160° C. stattfindet und setzt das

Erhitzen bei dieser Temperatur noch $^3/_4$ Stunden fort. Das erkaltete Produkt ist durchsichtig und zähflüssig und erstarrt nach Zusatz von einigen Tropfen Alkohol durch Reiben mit dem Glasstabe zu einem krystallinischen Brei. Abgesaugt und mit kleinen Mengen Alkohol nachgewaschen, ist der Körper schon farblos und kann durch Umkrystallisieren aus Alkohol in kurzen Nadeln vom Schmelzpunkt 213° C. in reinem Zustande erhalten werden.

Es liegt hier die Verbindung

α-Oxy-β-Benzoyl γ-Äthylchinolin



das Endprodukt der Einwirkung vor, indem also gleichzeitig auch Wasserabspaltung schon stattgefunden hat.

Analyse:

0,1096 Substanz gaben = 0,3150 CO_2 und 0,0532 H_2O
0,1134 Substanz gaben = 5 ccm N bei 13° C. und 767 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{18}H_{15}NO_2$	Gefunden
C = 77,97 %	C = 78,38 %
H = 5,41 %	H = 5,39 %
N = 5,05 %	N = 5,25 %.

Das α-Oxy-β-Benzoyl-γ-Äthylchinolin ist in jeder Beziehung dem α-Oxy-β-Acetyl-γ-Äthylchinolin ähnlich; es ist schwer löslich in Äther und Ligroin, leichter in Benzol und Alkohol und gibt mit Eisenchloridlösung die rote Färbung ebenfalls nicht. Auch hier ist der basische Charakter völlig ausgelöscht, sodass weder ein salzsaures Salz noch ein pikrinsaures und Platindoppelsalz zu erhalten ist, während anderseits die saure Natur durch Bildung eines Salzes mit Natron-

lauge wieder hervortritt. Die Ausbeute beträgt nur 30—40 %. Die anfänglich zähe durch Reiben unter Alkoholzusatz krystallinisch werdende Masse muss mehrere Stunden stehen, weil sich nur allmählich das Oxychinolin abscheidet.

Wenn man aus dem von dieser Oxychinolinverbindung ablaufenden Filtrate den Alkohol vorsichtig vertreibt, so hinterbleibt ein stark nach Acetophenon riechendes gelbes Öl und zwar, wie ein Ausbeuteversuch ergab, zu ca. 66 %, bezogen auf das Gewicht der angewandten Komponenten. Verdünnt man dieses Öl mit dem Doppelten seines Volumens Alkohol und setzt dann tropfenweise Wasser zu bis zur bleibenden Trübung, so scheiden sich nach längerer Zeit feine zu Kugeln vereinigte Krystalle ab.

Es ist dies die Anilidoverbindung.

Sie entsteht zu 8—10 % neben dem Chinolinkörper; die öligen Beimengungen erschweren die Abscheidung des Anilides sehr, durch einen Zusatz von Salzsäure kann man derselben zu Hilfe kommen. Ein Versuch, die Beimengungen durch Wasserdampf zu entfernen, hat gezeigt, dass dabei auch das Anilid mit zersetzt wird, indem es in Acetophenon, Kohlensäure und Amidopropiophenon zerfällt. Gleichzeitig mit dem Anilid werden auch immer noch geringe Mengen der Chinolinverbindung mit ausgeschieden, die durch die öligen Verunreinigungen in Lösung gehalten bleiben. Nachdem man durch scharfes Absaugen die Öle zunächst entfernt hat, übergiesst man mit etwas Äther, in welchem das Anilid leicht löslich ist.

Die Anilidoverbindung bildet aus Alkohol einige Male umkrystallisiert lange, seidenartige, weisse Nadeln, die zwischen 94—95° schmelzen.

Analyse des Anilides:

0,0936 Substanz liefern = 0,0520 H_2O und 0,2521 CO_2, 0,0836 Substanz liefern = 3,5 ccm N bei 17° C. und 757 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{18}H_{17}NO_3$	Gefunden
C = 73,22 %	C = 73,45 %
H = 5,76 %	H = 6,16 %
N = 4,74 %	N = 4,76 %.

Hat das Anilid die ihm zugeschriebene Konstitution, so muss es durch Kondensation mit Natronlauge unter Wasseraustritt den Ring schliessen und in Chinolinverbindung übergehen.

Der Kondensationsversuch in der üblichen Weise durch Erhitzen mit NaOH in alkoholisch-wässeriger Lösung ausgeführt, führte zu dem Körper vom Schmelzpunkte 213° C. womit gezeigt ist, dass die Ketonsäureanilide nur einer Reihe von Oxychinolinen zu bilden imstande sind, indem eben nur die Methylengruppe der Ketonsäureester an der Wasserbildung teilnimmt.

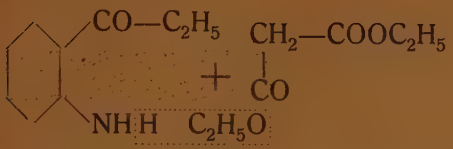
III. Malonsäureester und o-Amidopropiophenon.

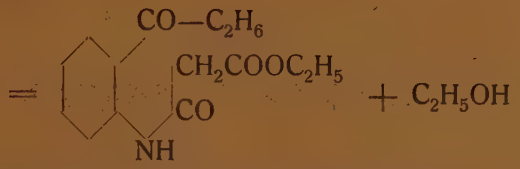
Im Anschluss an die Reaktionsvorgänge bei der Einwirkung von o-Amidopropiophenon auf Ketonsäuren, habe ich dann noch dessen Verhalten dem Malonsäureester gegenüber untersucht.

Auch hier hat sich gezeigt, dass die Reaktion sich nicht auf eine Abspaltung von Alkohol beschränkt, sondern dass es wiederum die Methylengruppe des Malonesters ist, die gleichzeitig einen Wasseraustritt und damit eine Schliessung des Ringes herbeiführt.

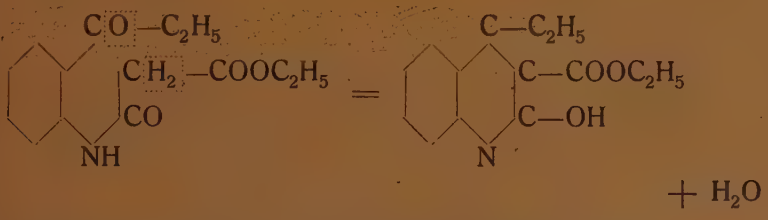
Man könnte ferner die Entstehung von zwei verschiedenen Reihen von Verbindungen sich vorstellen, wenn nur der eine Säurerest oder beide Säurereste der Malonesters an der Reaktion teilnehmen würden, doch haben die Versuche ergeben, dass stets beide Säurereste gleichzeitig in Verbindung treten. Es wäre sonach ein sehr mannigfaltiger Reaktionsverlauf denkbar; bei Anwendung von je einem Molekul der beiden Komponenten könnte durch Austritt von Alkohol allein

zunächst eine Anilidoverbindung folgender Konstitution zustande kommen,

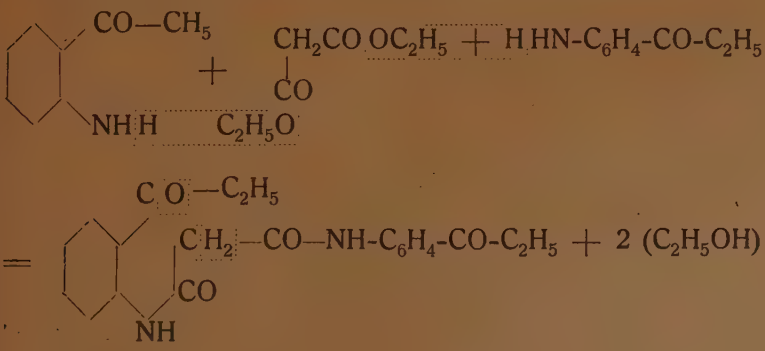




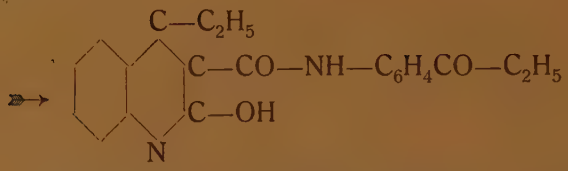
die dann bei der Kondensation mit Natronlauge unter Wasseraustritt in einen α-Oxy-γ-Äthyl-β-Chinolincarbonsäureester zerfallen würde:



und wenn beide Säurereste des Malonesters bei der Reaktion mit o-Amidopropiophenon besetzt würden, so könnte die zunächst wieder gebildete Anilidozwischenverbindung



durch die Kondensation zu folgender Chinolincarbonsäure führen



Von all diesen theoretisch möglichen Verbindungen entsteht nun aber nur die zuletzt genannte und zwar direkt durch zu gleicher Zeit erfolgenden Wasser und Alkoholaustritt, ohne dass es möglich gewesen wäre, das Anilidozwischenprodukt zu isolieren.

3,0 Amidopropiophenon (2 Mol.) und 16,0 Malonester (1 Mol.) wurden im Ölbade erhitzt; die Reaktion beginnt bei ca. 190° C. und ist nach Verlauf einer Stunde beendigt. Das enstandene Produkt ist in Äther unlöslich und kann durch Waschen damit von den anhängenden ölartigen Verunreinigungen befreit werden. Ausbeute = 66 %.

Diese Chinolinverbindung ist anzusehen als ein:

α-Oxy-γ-Äthyl-β-Chinolincarbonsäure-o-amidopropiophenonanilid.

Aus Alkohol krystallisiert sie in säulenförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 192° C. und ist schwer löslich in Äther und Ligroin, ziemlich leicht löslich in Benzol. Als eine α-Oxychinolinverbindung, die eine saure Gruppe im Pyridinkern enthält, besitzt sie keinen basischen Charakter mehr und bildet weder pikrinsaure- noch platin- noch salzsaure Verbindungen, anderseits hat aber auch die Anlagerung des Amidopropiophenons an die Karboxylgruppe genügt, um jede sauren Eigenschaften aufzuheben.

Analyse:

0,0919 Substanz gaben = 0,2439 CO_2 und 0,0493 H_2O

0,1440 „ „ = 9,8 ccm N bei 13° C. und 760 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{21}H_{20}N_2O_3$	Gefunden
C = 72,41%	C = 72,38%
H = 5,74%	H = 5,95%
N = 8,05%	N = 8,05%.

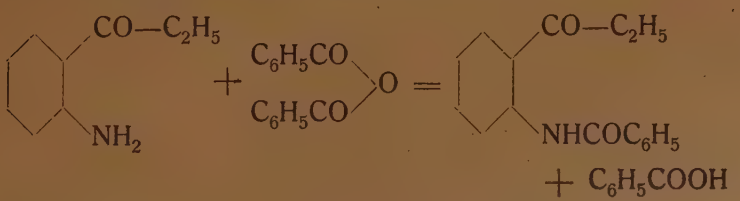
Der Verlauf der Reaktion von o-Amidopropiophenon auf Malonester ist ein so gleichmässiger, dass auch bei den verschiedensten Versuchsbedingungen keine der anderen theoretisch möglichen Verbindungen beobachtet werden konnte.

Bei Verwendung von gleichen Molekulargewichten o-Amidopropiophenon und Malonester beträgt die Ausbeute an obigem Chinolinsäurederivat genau die Hälfte = 33%, ein Beleg dafür, dass eine Reaktion an der nur ein Molekul o-Amidopropiophenon teilnimmt, nicht stattfindet.

F. Einwirkung von Benzoesäureanhydrid auf o-Amidopropiophenon.

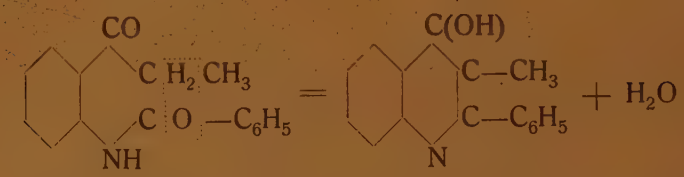
Ein Beispiel für ein o-Amidoketon nach dem Typus B, bei dem nur dem Karbonylrest die Konstitution $COCH_2R$, dem Säurerest dagegen die Konstitution COR zukommt, bei dessen Kondensation mit Natronlauge der Theorie nach also nur ein Oxy-chinolin sich bilden kann, liefert die Einwirkung von Benzoesäureanhydrid auf o-Amidopropiophenon.

Man erhält aus diesen beiden Körpern unter Rückbildung eines Molekul Benzoesäure zunächst die Anilidoverbindung das Benzoylamidopropiophenon =



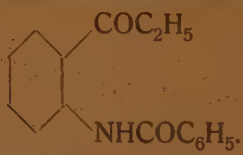
welches mit Natronlauge kondensiert, infolge seiner Konstitution, nur in dem Sinne reagieren kann, dass der Sauerstoff des Säurerestes mit dem Methylenwasserstoff der Car-

bonylgruppe den Ringschluss bewirkt unter Bildung von α-Phenyl-β-Methyl-γ-Oxychinolin:



Konnte früher schon eine Verzögerung des Kondensationsverlaufes mit Vergrösserung des eintretenden Säurerestes konstatiert werden, so erfordert hier dieser Vorgang eine noch längere Kochfrist; auch ist die Möglichkeit einer Verseifung der Anilidoverbindung grösser, doch kann dieser in wirksamer Weise damit begegnet werden, dass man die Kondensation in möglichst weit mit Wasser verdünnter Lösung vornimmt.

Benzoyl-o-amidopropiophenon.



Molekulare Mengen Benzoesäureanhydrid und o-Amidopropiophenon werden zusammengeschmolzen und einen Augenblick zum Sieden erhitzt; die erkaltete Masse erstarrt bald; da sich nebenbei ein Molekul Benzoesäure zurückgebildet hat, kocht man kurze Zeit mit einer genügenden Menge Na_2CO_3 lösung und filtriert nach dem Erkalten ab.

Aus 4,6 Benzoesäureanhydrid und 9,0 o-Amidopropiophenon wurden auf diese Weise = 4,9 Rohprodukt erhalten = 90%. Aus Alkohol krystallisiert das Anilid in weissen Nadeln vom Schmelzpunkt 130° C., die in Äther, Alkohol, besonders leicht in Benzol, schwerer in Ligroin löslich sind. Mit Wasserdämpfen lässt es sich ziemlich leicht übertreiben.

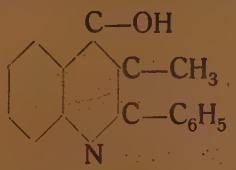
Stickstoffbestimmung:
0,1362 Substanz gaben = 6,8 cc N bei 15° C. und 754 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{16}H_{15}NO_2$	Gefunden
N = 5,93%	N = 5,94%.

Für die Kondensation des Benzoylamidopropiophenons macht man eine möglichst wässerig-alkoholische, durch Erwärmen zu erreichende Lösung, wozu für 3,0 des Anilides ca. 100 cc Alkohol und 65—70 cc Wasser erforderlich sind, gibt dann einen Überschuss von Natriumhydroxyd (1,5 gr.) in wenig Wasser gelöst zu und erhitzt mindestens 9 Stunden am Rückflusskühler; da leicht Stossen des Gemisches eintritt gibt man Platindraht zu. Das durch Verseifung zurückgebildete o-Amidopropiophenon entfernt man durch Einleiten von Wasserdampf; sobald hierbei der Alkohol überdestilliert ist, fällt die Chinolinbase aus; ein Teil derselben bleibt aber auch in der stark alkalischen Flüssigkeit gelöst und kann durch Neutralisieren mit Salzsäure gewonnen werden.

Beim Einhalten dieser Bedingungen lässt sich das Anilid zu 91—92% in der gewünschten Weise kondensieren; eine alkoholreichere Lösung, oder eine kürzere Kochdauer hat teils eine weitergehende Verseifung des Anilides, teils zur Folge, dass eine grössere Menge desselben noch nicht angegriffen worden ist.

α-Phenyl-β-Methyl-γ-Oxychinolin



stellt aus Alkohol umkrystallisiert schöne, weisse Würfel dar, die bei 276° C. schmelzen und in Wasser, Äther, Ligroin und Benzol unlöslich sind. Der ausgesprochene basische Charakter der γ-Oxysubstituirten Chinoline kommt auch

hier wieder zum Ausdruck, wenn auch lange nicht in dem Masse wie bei den früher beschriebenen γ-Oxyverbindungen, was wohl durch den Eintritt der sauren Phenylgruppe bedingt sein mag. Auch die für die γ-Oxychinoline charakteristische Eisenchloridreaktion, tritt wieder ein, nur schwer zwar mit der trockenen Verbindung, wegen ihrer Unlöslichkeit, leicht dagegen in alkoholischer Lösung.

Analyse:

0,0921 Substanz lieferten = 0,2770 CO_2 und 0,0485 H_2O;
0,1218 „ „ = 6,4 cc N bei 12° C und 756 mm Barometerstand.

Berechnet für $C_{16}H_{13}NO$	Gefunden
C = 81,70% H = 5,53%;	C = 82,02%; H = 5,83%;
N = 5,95%.	N = 6,20%.

Herrn Dr. *Camps*, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab, möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Zusammenstellung.

Als neue, bis jetzt noch nicht dargestellte, chemische Verbindungen werden in vorliegender Arbeit aufgeführt:

1. Ortho-Nitropropiophenon. Siedepunkt 175° C. bei 21 mm Druck
2. Ortho-Amidopropiophenon. Schmelzpunkt 45—46° C.
3. Acetyl-o-Amidopropiophenon. Schmelzpunkt 71° C.
4. Propionyl-o-Amidopropiophenon. Schmelzpunkt 51° C.
5. Butyryl-o-Amidopropiophenon. Schmelzpunkt 39—40° C.
6. α-Oxy-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 197° C.
   α-Chlor-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 76—77° C.
   Pikrat. Schmelzpunkt 149—150° C.
   Platinat. Schmelzpunkt 199—200° C. bezw. 201—202° C.
7. γ-Oxy-α-Äthyl-β-Methylchinolin. Schmelzpunkt 297° C.
   γ-Chlorderivat. Schmelzpunkt 22—23° C.
   γ-Jodderivat. 64—65° C.
   Pikrat. Schmelzpunkt 184° C.
   Platinat. Schmelzpunkt 210—215° C. bezw. 218° C.
8. α-Oxy-β-Methyl-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 188° C.
   α-Chlorderivat. Schmelzpunkt 72—73° C.
   α-Jodderivat. 103° C.
   Pikrat. Schmelzpunkt 183° C.
9. β-Methyl-γ-Äthylchinolin. Siedepunkt 172—73° C. bei 27—28 mm Druck
   Pikrat. Schmelzpunkt 196—97° C.
   Platinat. Schmelzpunkt 230° C.
10. α-Oxy-β-Äthyl-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 174—75° C.
    α-Chlorderivat. Siedepunkt 203—205 bei 24—25 mm Druck
    Pikrat. Schmelzpunkt 156—57° C.
    Platinat. Schmelzpunkt 194—95° C.
11. β-Äthyl-γ-Äthylchinolin. Siedepunkt 177—178° C. bei 25 mm Druck.

Pikrat. Schmelzpunkt 179° C.
Platinat. Schmelzpunkt 230° C. bezw. 226° C.

12. γ-Oxy-α-Propyl-β-Methylchinolin. Schmelzpunkt 275° C.
Pikrat. Schmelzpunkt 179° C.
Platinat. Schmelzpunkt 201—02° C.
13. α-Propyl-β-Methylchinolin. Schmelzpunkt 69° C.
Platinat. Schmelzpunkt 228° C.
14. α-Oxy-β-Acetyl-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 198—99° C.
15. α-Oxy-β-Benzoyl-γ-Äthylchinolin. Schmelzpunkt 213° C.
16. Benzoylessigsäureamidopropiophenonanilid. Schmelzpunkt 94—95° C.
17. α-Oxy-γ-Äthyl-β-Chinolincarbonsäure-o-amidopropiophenonanilid. Schmelzpunkt 192° C.
18. Benzoylamidopropiophenon. Schmelzpunkt 130° C.
19. α-Phenyl-β-Methyl-γ-Oxychinolin. Schmelzpunkt 276° C.

Kondensation von p-Bromphenyl-essigester mit Ameisenester.

W. Wislicenus hat durch seine Untersuchungen über den Formylphenylessigester, den er durch Einwirkung von Ameisenester auf Phenylessigester in ätherischer Lösung unter Mitwirkung von metallischem Natrium erhielt, festgestellt, dass dieser Körper in zwei isomeren Formen existiert, die er als α- und β-Form unterscheidet.

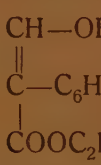
Sowohl in ihren chemischen, als auch physikalischen Eigenschaften sind beide Formen deutlich von einander verschieden. Der α-Ester ist im reinen Zustande eine ölige Flüssigkeit, der β-Ester ist ein fester Körper, der bei etwa 70° unter Umwandlung in die α-Form schmilzt. Ein charakteristischer chemischer Unterschied zeigt sich in ihrem Verhalten zu Eisenchlorid, womit nur die α-Form in alkoholischer Lösung eine blauviolette Färbung gibt, während die β-Form damit sich nicht färbt.

Eine weitere Verschiedenheit kommt durch die Salzbildungsfähigkeit zum Ausdruck. Nur der α-Ester ist befähigt in alkoholischer Lösung mit Kupferacetat ein beständiges Salz zu bilden; der β-Ester gibt zwar auch eine Kupferverbindung, dieselbe ist aber sehr labil und geht schon in kurzer Zeit in das Kupfersalz der α-Form über.

Höchst merkwürdig ist ferner, wie *Wislicenus* festgestellt hat, das Verhalten der beiden Isomeren zu Lösungsmitteln. Auch hierbei finden Umwandlungen der einen Form in die andere Form statt, derart, dass nach einiger Zeit ein Gleichgewichtszustand eintritt, in welchem beide Formen ohne

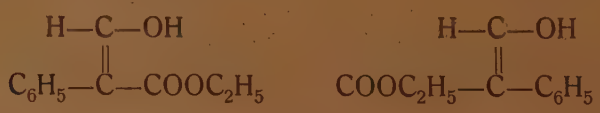
weitere Veränderung neben einander existieren. Die Umwandlung ist aber in hohem Masse abhängig von der Natur des angewandten Lösungsmittels. So ist in verdünnter alkoholischer Lösung hauptsächlich die β-Form vorhanden, während in Benzol oder Chloroformlösung die α-Form vorherrscht. *Wislicenus* wies dies durch kolorimetrische Versuche mit Hilfe der Eisenchloridreaktion nach; so ging in Alkohol gelöst die Blaufärbung des α-Esters nach einiger Zeit ganz erheblich zurück, d. h. es trat Umwandlung in die β-Form ein, in Benzol- oder Chloroformlösung dagegen nahm bei Verwendung von β-Ester die anfänglich schwache Färbung an Intensität stark zu und blieb fast unverändert stark blau gefärbt, wenn α-Ester gelöst wurde.

Der ölige α-Ester ist nach *W. Wislicenus* die Enolform:



Dies wird durch die Eisenchloridreaktion, sowie dadurch bewiesen, dass die festen Salze beim Ansäuren diese ölige Form geben. Auch andere physikalische Eigenschaften, wie Molekularrefraktion und Molekularrotation weisen auf die obige Formel hin.

Auffallend ist nun das Verhalten der Natriumverbindung, die nur beim Ansäuren der konzentrierten Lösung α-Ester gibt. Wenn die stark verdünnte und kalte wässerige Lösung, die auch keine Eisenchloridfärbung mehr gibt, mit kalter Schwefelsäure plötzlich übersäuert wird, so fällt ein fester Niederschlag (γ-Ester) aus, der gegen 100° C schmilzt und der nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. *Wislicenus* wahrscheinlich eine geometrisch isomere Enolform darstellt.



Da hiedurch die Isomerieverhältnisse komplizierter werden, so erschien es wünschenswert, einen analogen Fall mit vielleicht günstigeren Stabilitätsverhältnissen zu untersuchen. Im folgenden wird das Verhalten eines Formylphenylessigesters untersucht, der im Benzolkerne in Parastellung zu der Seitenkette noch ein Bromatom enthält.

Es hat sich dabei als hauptsächlichster Unterschied gezeigt, dass schon die α-Form dieses Formylparabromphenylessigesters ein fester Körper und in nicht gelöstem Zustande der allein beständige ist. Die β-Form, die nach Analogie mit dem Formylphenylessigester ebenfalls als feste Substanz zu erwarten wäre, konnte nicht isoliert werden, wohl aber war ihr Vorhandensein in Lösung auf kolorimetrischem Wege nachzuweisen; bei dem Versuche sie abzuscheiden, war immer nur das andere Isomere wieder zu erhalten und es muss also angenommen werden, dass dabei eine Umlagerung stattfindet.

Das sonstige Verhalten, die Eisenchloridreaktion, die Salzbildungsfähigkeit, das Verhältnis zu verschiedenen Lösungsmitteln war dem des Formylphenylessigesters entsprechend.

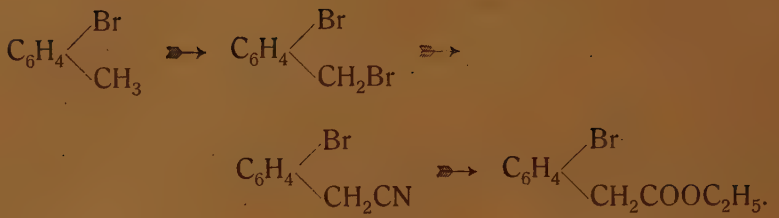
Der p-Bromphenylessigester ist noch nicht bekannt; seine Darstellungsweise ist in dem folgenden experimentellen Teile der Kondensation mit Ameisenester vorauf geschickt.

A. Darstellung von Para-Bromphenylessigester.

Zu dem Para-Bromphenylessigester versuchte ich auf folgenden zwei Wegen zu gelangen:

1. Durch Bromieren von Phenylessigsäure und Verestern der p-Bromphenylessigsäure;

2. Vom p-Bromtoluol ausgehend nach dem Schema:



1. Zur Bromierung der Phenylessigsäure und Trennung der nebeneinander entstehenden Ortho- und Para-Bromphenylessigsäure benutzte ich die Angabe von *Bendson* (Journ. of Ch. Soc. 37,94), der unter Vermittlung von Quecksilberoxyd das Brom auf die in Wasser suspendierte Phenylessigsäure einwirken und das Gemenge der beiden Säuren aus Alkohol umkrystallisieren lässt. Bequemer schien mir die Krystallisation aus schwer siedendem Ligroin, wobei man sogleich eine rein weisse Krystallmasse erhält, während aus Alkohol zunächst ein gelblich gefärbtes Öl sich abscheidet, das erst nach längerem Stehen fest wird.

Die Ausbeute an aus Ligroin umkrystallisiertem Material betrug 55—60 %, die Krystalle hatten einen Schmelzpunkt von etwa 76° C. Die p-Bromphenylessigsäure schmilzt bei 114°, die o-Säure bei 104° C.

Zunächst versuchte ich nun die beiden Säuren mechanisch durch Krystallisation von einander zu trennen. Sorgt man für eine möglichst langsame Abkühlung durch Einstellen des Krystallisationsgefässes in warmes Wasser und Umhüllen des Ganzen mit schlecht leitendem Material, so lassen sich wohl bei den ersten Krystallisationen ansehnliche Krystalle von annähernd reiner Orthobromphenylessigsäure (Schmelzpunkt 102°) erzielen, die leicht ausgelesen werden können; einer weiteren mechanischen Trennung auf diese Weise ist aber dadurch ein Ziel gesetzt, dass die Krystalle später immer kleiner ausfallen. Der Schmelzpunkt des Gemenges ging im Ganzen nur um 8° in die Höhe, obgleich ziemlich viel o-Verbindung ausgelesen war.

Nach *Bendson* sind die beiden bromierten Säuren mittelst ihrer Bariumsalze von einander zu trennen, von denen das der o-Säure leichter löslich ist, als das der p-Säure. Er lässt die Säuren in wässeriger Suspension mit $Ba(OH)_2$ kochen, das überschüssige $Ba(OH)_2$ mit Kohlensäure ausfällen und in dem Filtrate durch fraktionierte Krystallisation eine Trennung der Bariumsalze ausführen.

Nach den Erfahrungen, die ich hiermit gemacht habe, eignet sich diese Methode zur Herstellung einer grösseren Menge ganz reiner p-Bromphenylessigsäure nicht. Es lässt sich schwer vermeiden, dass das ausfallende Bariumsalz der Para-Säure auch immer noch solches der Ortho-Säure mit einschliesst; auch wenn man mehrere Male schon umkrystallisiert und die Konzentration der Lösung möglichst verdünnt gehalten hat, ist eine völlige Beseitigung der Ortho-Säure noch nicht erreicht und das mit Salzsäure aus seinem Bariumsalz wieder ausgeschiedene Produkt hatte dann immer noch einen unscharfen Schmelzpunkt bei ca. 80°. Erst bei wiederholtem Umkrystallisieren der freien Säure aus Wasser waren Krystalle zu erhalten, die den richtigen Schmelzpunkt der p-Bromphenylessigsäure 114° C. besassen, doch war es nötig dabei soviel Wasser zu verwenden, dass nur eine spärliche Krystallausscheidung stattfinden konnte, andernfalls der Schmelzpunkt schon wieder auf 90—100° herabgesetzt wurde.

War es somit nicht möglich auf diese Weise eine für meine Zwecke genügende Menge ganz reiner p-Bromphenylessigsäure herzustellen, so versuchte ich noch, ob etwa durch fraktionierte Destillation der Ester der beiden bromierten Säuren im Vakuum eine Trennung sich ausführen liesse. Man konnte drei Fraktionen gewinnen, von denen die Hauptfraktion bei einem Drucke von 12 mm zwischen 143—45° siedet; der erste Teil destilliert bei 125—40° der zweite bei 140—43°. Aber auch hierbei ist die Trennung eine unvollständige, denn durch Einimpfen eines festen Kryställchens reinen p-Bromphenylessigesters

wird die Hauptfraktion nur in der Kälte und nur zum Teile fest, während reiner p-Bromphenylessigester bei gewöhnlicher Temperatur schon vollständig erstarrt.

Was die Veresterung der bromierten Säuren anbelangt, so geht dieselbe durch Erhitzen mti Alkohol und einer kleinen Menge konzentrierter Schwefelsäure nahe zu quantitativ von statten.

Es wurde schliesslich noch versucht, Phenylessigester zu bromieren mit Hilfe von Eisenfeile als Überträger, doch es war eine Einwirkung von Brom auch beim schwachen Erwärmen nicht zu beobachten; eine höhere Temperatur aber führt zum Eintritt des Broms in die Seitenkette.

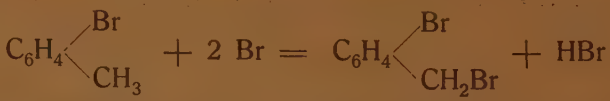
2. Damit verliess ich diese Versuche und schlug den anderen Weg ein, ausgehend vom

p-Bromtoluol.

Durch Einwirkung von Brom im Sonnenlicht auf geschmolzenes p-Bromtoluol stellt man zunächst das von *Schramm* schon dargestellte

p-Brombenzylbromid

her:

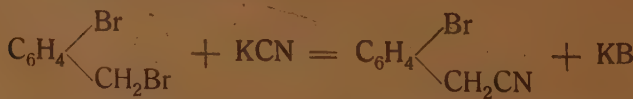


(*Schramm* Ber. d. d. chem. Gesell. 17,2922, 18,350).

Das p-Brombenzylbromid führt man dann durch Kochen mit Cyankalium in alkoholisch-wässriger Lösung in

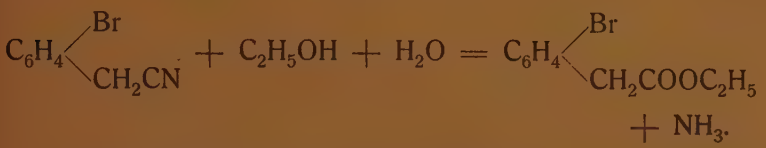
p-Brombenzylcyanid

über. (Ausbeute 82—83%)



(Auf diese Weise wurde dasselbe schon von *Loring, Jackson* und *Woodbury Lowery* erhalten und ist in Ber. d. deutsch. chem. Ges. 10,1210 beschrieben.)

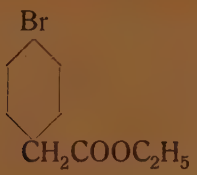
Aus dem p-Brombenzylcyanid endlich kann man dann nach den Angaben von *W. Wislicenus*[1]) in einer Operation den Ester der p-Bromphenylessigsäure darstellen. Dieselbe wird so ausgeführt, dass man das Cyanid in absolutem Alkohol löst, die zur Zersetzung des intermediär entstehenden salzsauren Imidoäthers theoretisch erforderliche Menge Wasser zugibt und einen starken Strom Salzsäure ohne Kühlung bis zur Sättigung durchleitet.



Nach Verdünnen mit etwas Wasser wird dann der Ester durch Ausäthern entzogen. Aus 57,0 Cyanid 5,4 Wasser und 150,0 absolutem Alkohol wurden so 57,0 Ester (81,4 % der Theorie) erhalten.

Der

p-Bromphenylessigester



siedet unter einem Drucke von 18,5 mm zwischen 150—151° C.; frisch destilliert ist er eine wasserklare, ölige, angenehm riechende Flüssigkeit, die durch einen äusseren Anstoss zum Erstarren gebracht werden kann. Der Schmelzpunkt der schön ausgebildeten, grossen Krystalle liegt bei 30° C. Beim wiederholten Schmelzen verharrt der Ester leicht wieder im flüssigen Aggregatzustand, geht aber durch Einimpfen eines Kryställchens sofort wieder in seine feste Form über.

---

[1]) Annal. d. Chem. 296, 361.

Analyse:

0,1701 Substanz gaben = 0,1329 AgBr
0,1605 „ „ = 0,289 CO_2 und 0,0658 H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{11}BrO_2$	Gefunden:
C = 49,38 %	C = 49,10 %
H = 4,52 %	H = 4,55 %
Br = 32,92 %	Br = 33,24 %.

B. Kondensation von p-Bromphenylessigester mit Ameisenester.

Die Kondensation von p-Bromphenylessigester mit Ameisenester wurde nach der von *W. Wislicenus* in den Annalen der Chemie 291, 164 angegebenen Vorschrift ausgeführt.

1,0 gr Natrium zu Draht gepresst wird zu ca. 50 ccm absolutem Äther in eine mit einem Chlorcalciumrohr verschlossene Flasche gebracht und hierzu eine Mischung von 10,5 gr p-Bromphenylessigester und 3,8 gr Ameisenester, ($^{12}/_{10}$ der theoretischen Menge) der durch Schütteln mit K_2CO_3 von freier Säure befreit ist, hinzugegeben. Nach kurzer Zeit tritt eine regelmässige Wasserstoffentwicklung auf, die man, wenn sie zu stürmisch wird, durch Einstellen in Eiswasser mässigen muss, andernfalls die Lösung sich ziemlich dunkel färbt. Nach etwa 2 Stunden hat sich das Natrium zu einer rotgelben Flüssigkeit gelöst. Man lässt dann noch einige Zeit stehen und schüttelt die ätherische Lösung mit Eiswasser aus. Der wässerige Teil wird nun nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure möglichst rasch einigemale ausgeäthert, die Auszüge durch ein trockenes Filter gegossen und der Äther im Vakuumexsiccator verdunstet.

Die Ausbeute beträgt 10,0 = 85,4 % der Theorie.

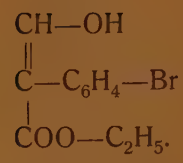
Durch Verdunsten der ätherischen Kondensationsflüssigkeit waren 2,1 gr p-Bromphenylessigester zurück zu gewinnen.

Von Bedeutung für den Verlauf der Kondensation ist die Quantität des verwendeten Äthers. In doppelt so grosser Verdünnung geht die Reaktion nur äusserst langsam von statten und steht bisweilen gänzlich still; das Natrium verschwindet dann erst nach längerer Zeit und die Farbe der Lösung erscheint grünlich; die Ausbeute sinkt auf 60—70%.

Das Kondensationsprodukt ist zunächst nach dem Verdampfen des Äthers eine ölige Flüssigkeit, wird aber nach einigen Tagen, oft auch schon nach einigen Stunden, fest.

Das festgewordene Reaktionsprodukt ist in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Seine Reinigung gelingt durch Umkrystallisieren aus Alkohol in folgender Weise: Man übergiesst mit wenig Alkohol und rührt mit einem Glasstabe unter gelindem Erwärmen in lauwarmem Wasser um, bis alles gelöst ist, filtriert ab und stellt auf Eis. Alsbald scheiden sich lange weisse Nadeln aus, die bis zu einem gewissen Zeitpunkte, etwa während einer Stunde, sich vermehren. Trennt man zur richtigen Zeit die Krystalle von der Mutterlauge, so kann man ihrer 55—60% erhalten, die in gleicher Weise noch einmal umkrystallisiert, analysenrein sind. Sie besitzen einen Schmelzpunkt bei 49,5—50° C. Bleiben die ausgeschiedenen Nadeln längere Zeit mit dem Alkohol in Berührung, so verschwinden sie nach und nach wieder vollständig und lassen sich nunmehr durch abermaliges Abkühlen nicht wieder abscheiden; ebenso unterbleibt auch die Krystallisation, wenn man die alkoholische Lösung zu hoch erhitzt hat. Verdampft man aus den Mutterlaugen den Alkohol im Vakuum, so hinterbleibt ein Öl, das nach mehreren Tagen wieder zu demselben Körper vom Schmelzpunkt 49,5—50° erstarrt.

Dass dieser Körper die Enolform des Formyl-p-Bromphenylessigesters vorstellt, geht daraus hervor, dass er in Alkohol gelöst mit Eisenchlorid die charakteristische violettblaue Färbung ergibt. Er ist also auszudrücken durch die Formel:



Von der α-Form des Formylphenylessigesters ist er ausser seinem verschiedenen Aggregatzustande noch dadurch unterschieden, dass er eine beständige Verbindung ist und in ungelöstem Zustande keinerlei Veränderungen unterworfen ist.

Die Kupferverbindung der Enolform des Formyl-para-Bromphenylessigesters.

Zu einer Lösung von 10,0 Rohester in 90 ccm Alkohol wurde die molekulare Menge Kupferacetat 3,6 gr in 60 ccm Wasser gelöst langsam zugegeben. Es fällt ein mattgrüner Niederschlag aus, der sich nach einigem Stehen absaugen lässt. Ausbeute = 70 % der Theorie. Aus der mit Schwefelsäure angesäuerten Mutterlauge konnten 25 % Ester als eine ölige Flüssigkeit zurückgewonnen werden, die nach einiger Zeit wieder erstarrte. Das Kupfersalz ist löslich in Chloroform und Benzol, sehr schwer in Äther, Alkohol und Ligroin; mit Schwefelsäure zersetzt es sich erst nach längerem Schütteln. Es lässt sich umkrystallisieren, wenn man der Lösung in Benzol leicht siedendes Ligroin zusetzt und man erhält es auf diese Weise in smaragdgrünen, glänzenden Kryställchen, die bei 220° kupferrot sich färben und bei 223—25° C. zu einer braun-schwarzen Flüssigkeit schmelzen.

Analyse des Kupfersalzes:

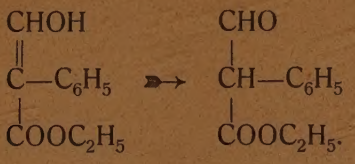
1. 0,1504 gr Substanz gaben = 0,2411 CO_2 u. 0,0493 H_2O
2. 0,2141 „ „ „ = 0,1353 AgBr
3. 0,2403 „ „ mit HNO_3 im Rohr erhitzt und dann mit KOH gefällt, ergab = 0,0323 CuO.

Berechnet für $CuC_{22}H_{20}Br_2O_6$		Gefunden:	
C	43,73 %	C	43,71 %
H	3,35 %	H	3,64 %
Br	26,49 %	Br	26,88 %
Cu	10,53 %	Cu	10,74 %.

Versuche, die Enolform in die Aldoform umzuwandeln.

Während die β-Form des Formylphenylessigesters schon von selbst durch Umlagerung aus der α-Form entsteht und aus der verdünnten wässrig-alkalischen Lösung der α-Form beim Eintragen in überschüssige sehr kalte verdünnte Schwefelsäure eine dritte (γ-) Form fest ausfällt, finden bei dem Formyl p-Bromphenylessigester analoge Umwandlungen nicht statt. Die krystallinische α-Form verändert sich nicht und beim Eintropfenlassen ihrer alkalischen Lösung in kalte H_2SO_4 wird sie immer nur wieder als solche gefällt, erkennbar durch die Eisenchloridreaktion und den Schmelzpunkt.

Trotzdem ist man aber berechtigt anzunehmen, dass eine Umwandlung der α-Form unter dem Einfluss von Lösungsmitteln stattfindet. Diese Umwandlung in Lösung ist nach *W. Wislicenus* eine Verwandlung von Enol in Aldoform:



So ist das Sichwiederauflösen des Esters in Alkohol und das dabei zu beobachtende allmähliche Verschwinden der Eisenchloridreaktion erklärlich durch dieselbe Annahme, dass auch hier wie beim Formylphenylester eine Umlagerung in die andere Form stattfindet.

Versuche in dieser Richtung die β-Form zu isolieren, indem eine die Eisenchloridreaktion nicht mehr gebende

methylalkoholische Lösung möglichst rasch in der Kälte und im Vakuum unter Durchleiten eines Luftstromes verdunstet wurde, führten zu keinem Ziele; man erhielt ein Öl, das die Eisenchloridreaktion zwar wenig zeigte, das aber bald festzuwerden anfing und damit dann auch mit Eisenchlorid deutlich wieder reagierte.

Der Nachweis solcher Veränderungen durch Lösungsmittel und deren Abhängigkeit von der Natur des Lösungsmittels wurde mit Hilfe der Eisenchloridreaktion durch kolorimetrische Versuche in ganz gleicher Weise, wie dies *W. Wislicenus* beim Formylphenylessigester durchgeführt hat, erbracht.

Zwecks dieser Versuche wurden 3 verschiedene Lösungen in $^1/_{10}$ Normal Stärke hergestellt, durch Auflösen von je 0,271 gr reinen Esters zu je 10 ccm Alkohol, Methylalkohol und thiophenfreiem Benzol und zwei Tage bei Seite gestellt, während welcher Zeit die Umlagerung bis zu einem gewissen Gleichgewicht vollzogen ist.

Von der Benzol- und Methylalkohollösung wurden dann je 2 ccm in einen graduierten Cylinder gegeben, mit 2 Tropfen Eisenchloridlösung (1 : 50) versetzt und beide auf 10 ccm mit Äthylalkohol aufgefüllt. In gleicher Weise wurden auch je 2 ccm von der Äthylalkohollösung mit 2 ccm Benzol bezw. Methylalkohol und mit 2 Tropfen derselben Eisenchloridlösung versetzt und mit Äthylatalkohol auf 10 ccm verdünnt.

Diese somit ganz die gleichen Mengen gelöster Substanz und Lösungsmittel enthaltenden Lösungen wurden sodann in dem Duboscq'schen Kolorimeter mit der entsprechenden Äthylalkoholischen Lösung verglichen. Letztere wurde dabei als Einheit = 1 gesetzt und von etwa zehn Ablesungen das Mittel gezogen.

Das Verhältnis der Färbungsintensitäten, unmittelbar nach der angegebenen Mischung beobachtet, war:

Alkohol	Benzol	Verhältnis
Höhe der gleichgestellten Schicht in cm		1:
2	1,1	0,55
4	2,2	0,55
5	2,7	0,54
6	2,7	0,45
8	4,5	0,56
10	5,6	0,56
9	4,6	0,51
7	4,1	0,59
3	1,5	0,50

im Mittel:
Alkohol zu Benzol = 1: 0,53

Alkohol	Methylalkohol	Verhältnis
Höhe der gleichgestellten Schicht in cm		1:
2	2,7	1,35
4	5,9	1,47
5	7,1	1,42
6	8,7	1,45
7	10,6	1,51
6	8,6	1,43
5	7,7	1,54
4	6,4	1,60
3	4,4	1,46
2	2.8	1,40

im Mittel:
Alkohol zu Methylalkohol = 1 : 1,463

Daraus ist ersichtlich, dass in Benzollösung die Verschiebung des Gleichgewichtszustandes zu Gunsten der Eisenfärbenden Enolform, in Methylalkohol zu Gunsten der Aldoform stattgefunden hat.

Diese verdünnten und mit $FeCl_3$ gefärbten Lösungen wurden vor Licht geschützt drei Tage beiseite gestellt und dann noch einmal im Kolorimeter miteinander verglichen.

Nunmehr gestaltete sich das Verhältnis:

Alkohol	Benzol	Verhältnis
Höhe der gleichgestellten Schicht in cm		1:
2	1,9	0,95
4	3,9	0,97
5	5,2	1,04
6	6,0	1,00
8	8,2	1,02
10	10,2	1,02
9	9,0	1,00
7	7,3	1,04
5	5,6	1,12
3	3,5	1,16

im Mittel:
Alkohol zu Benzol = 1 : 1,03

Alkohol	Methylalkohol	Verhältnis
Höhe der gleichgestellten Schicht in cm		1:
2	2,1	1,05
4	3,7	0,92
5	5,1	1,02
6	5,7	0,95
7	7,2	1,03
6	6,1	1,01
5	5,3	1,06
4	4,0	1,00
3	2,9	0,97
2	2,2	1,10

im Mittel:
Alkohol zu Methylalkohol = 1 : 1,01.

Innerhalb dieser Zeit hatte sich also durch den Einfluss der Lösungsmittel unter Umwandlung der beiden Formen in einander ein stationärer Gleichgewichtszustand herausgebildet, der in beiden Fällen der gleiche war.

Dies ist zu erwarten, da der anfängliche Unterschied der Lösungen wieder verschwinden muss, nachdem sie bezüglich Konzentration und Lösungsmittel völlig gleich gemacht worden sind.

Auch bei der Bildung der Kupferverbindung der α-Form des Esters konnte eine deutliche Verschiedenheit wahrgenommen werden, je nachdem man eine frisch bereitete, oder eine ältere alkoholische Lösung des Esters verwendete. Im ersteren Falle scheidet sich das Kupfersalz sofort nach Zugabe der Kupferacetatlösung aus, während im anderen Falle erst nach einiger Zeit und nur langsam eine Fällung entsteht. In beiden Fällen ist aber die Art des Niederschlages dieselbe, sodass man auch hier eine Umwandlung in die α-Form, ehe die Kupferverbindung sich bildet, anzunehmen hat.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. **W. Wislicenus**

für das mir entgegen gebrachte grosse Wohlwollen und die liebenswürdige Unterstützung während meiner Arbeiten im Tübinger Universitätslaboratorium meinen herzlichsten Dank auszusprechen.